

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1939 - N° 25

LE CYTODIAGNOSTIC DES CANCERS

(SA VALEUR PRATIQUE)

“ L'anatomie pathologique
au service de la clinique ”

(Travail du Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie d'Alger).

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 28 Juin 1939

PAR

COHEN SOLAL Etienne

Né à Alger, le 9 Novembre 1914

Ancien Externe des Hôpitaux

Lauréat de la Faculté de Médecine (1^{er} Prix)

Préparateur de cours à la Faculté

Assistant à l'Institut Algérien de Cancérologie et de Biothérapie
(Laboratoires d'anatomie pathologique)

MEMBRES DU JURY :

MM. J. MONTELLIER, Professeur d'anatomie pathologique..... *Président.*

LAFFONT, Professeur de clinique obstétricale et de puéricul-
ture du 1^{er} âge.....

BENHAMOU, Professeur d'Hygiène, Hydrologie, et Clima-
tologie..... } *Juges.*

SABADINI, agrégé (chirurgie).....

ALGER

Imprimerie SOLAL

1939

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1939 — N° 25

LE CYTODIAGNOSTIC DES CANCERS (SA VALEUR PRATIQUE)

“ L'anatomie pathologique
au service de la clinique ”

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 28 Juin 1939

PAR

COHEN SOLAL Etienne

Né à Alger, le 9 Novembre 1914

Ancien Externe des Hôpitaux

Lauréat de la Faculté de Médecine (1^{er} Prix)

Préparateur de cours à la Faculté

• Assistant à l'Institut Algérien de Cancérologie et de Biothérapie
(Laboratoires d'anatomie pathologique)

MEMBRES DU JURY :

MM. J. MONTPELLIER, Professeur d'anatomie pathologique.....	<i>Président.</i>
LAFFONT, Professeur de clinique obstétricale et de puériculture du 1 ^{er} âge.....	} <i>Juges.</i>
BENHAMOU, Professeur d'Hygiène, Hydrologie, et Climatologie.....	
SABADINI, agrégé (chirurgie)....	

ALGER

Imprimerie SOLAL

1939

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN	MM. LEBLANC (*, **, I. **).
DOYEN HONORAIRE	HERAIL (*, I. **).
ASSESEUR	COSTANTINI (O, *, **, I. **).

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY (O, *, **, I. **, **).
Clinique gynécologique	CABANES (*, **, I. **).
Clinique chirurgicale	COSTANTINI (O, *, **, I. **).
Botanique et matière médicale	FOURMENT (I, O, **, O. **).
Clinique médicale et hygiène infantile.....	GILLOT (I. **).
Médecine légale	GIRAUD (O, *, **, I. **).
Clinique obstétricale et puériculture du 1 ^{er} âge	LAFFONT (O, *, **, I. **).
Anatomie	LEBLANC (*, **, I. **).
Clinique thérapeutique médicale.....	LEBON (O, *, **, I. **).
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LOMBARD (*, **, I. **).
Chimie biologique et médicale	GIBERTON A. **).
Pharmacie	MUSO ((*, I. **).
Bactériologie	PINOY (*, I. **).
Clinique psychiatrique	POROT (I. **).
Physique médicale	PORTES (*, **, I. **).
Anatomie pathologique	MONTPELLIER (I. **).
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées.....	RAYNAUD (*, **, I. **).
Parasitologie et zoologie médicale.....	SENEVET (*, I. **).
Physiologie	TOURNADE (O, *, **, I. O).
Histologie et Embryologie	BENOIT (A. **).
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	WUNSCHENDORFF (I. **).
Clinique ophtalmologique	TOULANT (*, **, I. **).
Hygiène, hydrologie et climatologie.....	BENHAMOU (*, **, A. **).

PROFESSEURS HONORAIRES

M. ARGAUD (*, **, I. **).	M. HERAIL (*, I. **).
M. COURRIER (*, **, **).	WEBER (*, **, I. **).

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. HOUEL (*, **, I. **). agrégé pérennisé (Obstétrique).	M. RIBET (*, **, I. **), agrégé pérennisé (Anatomie).
--	---

CHARGE DE COURS

Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. H. ABOULKER (*, **, I. **).
---	--------------------------------

AGREGES

Médecine	MM. LACROIX (A. **).
Histologie	N... SABADINI
Chirurgie	N... MOGGI (*, I. **).
Anatomie pathologique	N... ROQUES (A. **).
Chimie médicale	N... MONNET
Histoire naturelle pharmaceutique	
Physiologie	
Pharmacie	

AGREGES LIBRES

Physiologie	MM. BATTEZ.
Chirurgie	DUBOUCHER (I. O).
	FERRARI (I. O).

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549019_0010

PUBLICATIONS ANTÉRIEURES

1. *La réaction de Bercovitz*. (En collaboration avec le Professeur LAFFONT et le Docteur FULCONIS).
— Société d'Obstétrique et de Gynécologie d'Alger, séance du 5 avril 1936.
2. *Paludisme et anasarque*. (En collaboration avec le Professeur BENHAMOU et le Docteur SARROUY).
— Société de Médecine d'Alger, séance du 14 janvier 1938).
3. *Un cas de myosarcome du corps thyroïde*. (En collaboration avec le Professeur MONTPELLIER).
— Gazette des Sciences Médicales de Bordeaux, 3 avril 1938.
4. *Le cytodiagnostics des cancers*. (En collaboration avec le Professeur MONTPELLIER et le Docteur FABIANT).
— Algérie Médicale, avril 1938.
5. *Le cytodiagnostics des tumeurs du testicule*. (En collaboration avec le Professeur MONTPELLIER).
— Algérie Médicale, septembre 1938.
6. *A propos d'un cas de lymphosarcome de la mamelle*. (En collaboration avec le Professeur MONTPELLIER et le Docteur G. COHEN-SOLAL).
— Maroc-Médical, n° 192, juin 1938.
7. *A propos d'un cas d'épithélioma du sein chez un homme*. (En collaboration avec le Professeur MONTPELLIER).
— Gazette médicale de France et des Pays de langue française. — 1^{er} octobre 1938, tome 45, n° 15.
8. *A propos de quelques cas de tumeurs osseuses diagnostiquées par ponction*. (En collaboration avec le Professeur MONTPELLIER et le Docteur MANCEAUX).
— Société de Médecine d'Alger, séance du 16 novembre 1938.
9. *A propos d'un cas de volumineux séminome testiculaire avec métastases osseuses multiples diagnostiquées par ponction*.

(En collaboration avec le Professeur agrégé DUBOUCHER et les Docteurs MANCEAUX et L. COHEN-SOLAL).

— Société de Médecine d'Alger, séance du 16 novembre 1938.

10. *Statistique concernant les tumeurs examinées aux Laboratoires d'Anatomie-Pathologique de la Faculté de Médecine et de l'Institut algérien de Cancérologie, au cours de l'année 1937-1938. (Octobre 1937 à Octobre 1938). (En collaboration avec le Professeur MONTPELLIER et le Docteur LAFFARGUE).*

— Algérie Médicale, décembre 1938.

11. *De l'action de l'extrait hypophysaire sur la réceptivité du péritoine chez le cobaye. (Note Préliminaire). (En collaboration avec le Professeur MONTPELLIER et le Docteur LAFFARGUE).*

— Société de Médecine d'Alger, séance du 11 janvier 1939).

12. *Coexistence de deux néoplasies différentes sur le même sujet. (En collaboration avec les Professeurs BENHAMOU et MONTPELLIER).*

— Société de Médecine d'Alger, séance du 11 janvier 1939.

13. *Greffes de la paroi abdominale au cours de ponctions évacuatrices d'une ascite néoplasique. (En collaboration avec les Professeurs BENHAMOU et MONTPELLIER).*

— Société de Médecine d'Alger, séance du 11 janvier 1939.

14. *Le cytodiagnostic des tumeurs de la prostate. (En collaboration avec le Professeur MONTPELLIER).*

— Maroc-Médical, 15 avril 1939.

15. *Le cytodiagnostic des ascites néoplasiques. (En collaboration avec le Professeur MONTPELLIER).*

— Bruxelles-Médical, 15 mars 1939.

16. *Le cytodiagnostic des cancers. Valeur pratique de la ponction. (En collaboration avec le Professeur MONTPELLIER).*

— La France Médicale, 15 mai 1939.

17. *A propos d'un cas d'épithélioma du foie diagnostiqué par ponction.* (En collaboration avec le Professeur LEBON et le Docteur MANCEAUX).

— Société de Médecine d'Alger, séance du 1^{er} février 1939.

18. *A propos d'un cas d'épithélioma de la prostate diagnostiqué par ponction.* (En collaboration avec le Professeur agrégé DUBOUCHER et le Docteur MANCEAUX).

— Société de Médecine d'Alger, séance du 22 février 1939.

19. *A propos d'un cas d'embryome cancérisé du testicule diagnostiqué par ponction.* (En collaboration avec le Professeur MONTPELLIER et le Docteur BERNASCONI).

— Société de Médecine d'Alger, séance du 22 février 1939.

20. *Le cytodagnostic des cancers du col de l'utérus.* (En collaboration avec le Professeur MONTPELLIER).

— A paraître (Oranie Médicale).

Je dédie cet ouvrage

à la mémoire vénérée de Mon Père

A MA MERE

A MES FRERES

Les Docteurs Léon et Georges COHEN SOLAL

A MA BELLE-SŒUR

A Monsieur le Professeur J. MONTPELLIER

Professeur d'Anatomie Pathologique

MON MAÎTRE,

Je lui dois tout.

A Monsieur le Professeur Agrégé H. DUBOUCHER

A Monsieur le Professeur Ed. BENHAMOU

A MES JUGES

Monsieur le Professeur A. LAFFONT

Monsieur le Professeur agrégé L. SABADINI

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	29
HISTORIQUE	33

CHAPITRE I

L'étude cytologique de la cellule cancéreuse permet-elle le cytodiagnostics pratique du cancer ?	39
---	----

A) *La cellule cancéreuse en général :*

1°) La taille	42
2°) La forme	44

B) *Structure de la cellule cancéreuse :*

1°) Le cytoplasme	46
a) L'hyaloplasme	46
b) Le chondriome	51
c) L'appareil de Golgi	61
d) Le centre cellulaire	68
2°) Le noyau	70
a) Le noyau en général, noyau au repos.....	70
b) L'appareil nucléolaire	74
c) La division indirecte	82
d) L'amitose	88
Conclusion	95

CHAPITRE II

Les techniques du cytodiagnostics	97
--	----

I. — <i>Le prélèvement</i>	98
----------------------------------	----

A. — des liquides	98
B. — des tumeurs solides	99
II. — <i>La préparation</i>	103
A. — Etallement et fixation	103
1°) Le prélèvement est un liquide	103
2°) Le prélèvement est le produit obtenu par ponction, grattage ou apposition d'une tumeur solide	118
B. — Coloration	121
1°) Techniques banales	122
a) Hémalun-éosine	122
b) Coloration trichromatique de P. Masson	123
c) Coloration trichromatique de Mallory	123
d) Coloration de Dominici	123
2°) Techniques électives	123
a) Mise en évidence du glycogène	123
b) Mise en évidence du chondriome	124
c) Mise en évidence du mucus	124
3°) Méthode de colorations vitale et supravitale.....	124
a) Méthode banale de Quensel	124
b) Méthodes électives classiques	125
4°) Méthode de coloration post vitale de Sabrazes.....	125
<i>Résumé</i>	125

CHAPITRE III

Les résultats	127
I. — Les cancers cutanés	128
Technique	128
Résultats	128
Conclusion	133
II. — Les cancers de la mamelle	134
Historique	134
Technique	135
Résultats	135
Conclusion	138
III. — Les cancers génitaux	139
A. — de l'Homme	
1°) Cancers de la prostate :	139
Historique	139
Technique	140
Résultats	142
Conclusion	146
2°) Cancers testiculaires :	147
Technique	148
Résultats	149
Conclusion	158
B. — de la Femme	159
1°) Cancers de la vulve	159

2*) Cancers du vagin	159
3°) Cancers de l'utérus	159
Du col	159
Historique	159
Technique	160
Résultats	160
Conclusion	165
IV. — <i>Cancers osseux</i>	166
Historique	166
Technique	167
Résultats	169
Conclusion	185
V. — <i>Liquides pathologiques</i>	186
1°) Les ascites	186
Historique	186
Technique	195
Résultats	195
Conclusion	203
2) Les liquides pleuraux	204
Historique	204
Technique	204
Résultats	204
Conclusion	207
3°) Les crachats	208

Historique	208
Technique	208
Résultats	208
Conclusion	211
4°) Les liquides gastriques	212
Historique	212
Technique	213
Résultats	213
Conclusion	216
VI. — <i>Les cancers du Foie</i>	
Historique	217
Technique	217
Résultats	219
Conclusion	229
VII. — <i>Les cancers des organes hématopoïétiques :</i>	
1°) Cancers spléniques	230
Historique	230
Technique	231
Résultats	232
Conclusion	239
2°) Cancers ganglionnaires	240
Historique	240
Technique	241

Résultats	241
Conclusion	247
3°) La ponction sternale chez les cancéreux	248
Historique et résultats	248
VIII. — <i>Les cancers du système nerveux central</i>	252
1°) La ponction cérébrale	252
Historique	252
Technique	253
Indications	255
Critiques de la méthode	256
2°) La cytologie du liquide céphalo-rachidien :	258
Historique	258
Technique	258
Résultats	259
Conclusion	259

CHAPITRE IV

CRITIQUES DE LA METHODE

Avantages	263
Inconvénients	263
V. — CONCLUSIONS	265
VI. — BIBLIOGRAPHIE :	
1°) Des données	271
2°) Des techniques	273

3°) Des résultats	275
a) Des cancers de la mamelle	275
b) Des cancers génitaux	276
1) de l'homme :	
a) des cancers de la prostate	276
b) des cancers testiculaires	277
— 2. — des cancers de l'utérus	278
c) Des cancers osseux	279
d) Des liquides pathologiques	280
— 1. — des ascites	280
— 2. — des liquides pleuraux	283
— 3. — des crachats	284
e) Des cancers du foie	285
f) Des cancers des organes hématopoïétiques....	287
— 1. — des cancers spléniques	287
— 2. — des cancers ganglionnaires	289
— 3. — de la ponction sternale chez les cancé- reux	290
g) Des cancers du système nerveux central.....	291

INTRODUCTION

L'identification histologique d'une néoplasie cancéreuse repose essentiellement sur l'étude et la reconnaissance d'une morphologie microscopique déterminée. Or, cette morphologie tumorale est faite de deux choses : d'une part, l'architecture, d'autre part, la cytologie.

De ces deux données, la première est incontestablement la plus précieuse. C'est sur elle que repose l'immense majorité des diagnostics histologiques des tumeurs.

Mais la biopsie n'est possible que dans certaines conditions, principalement dans les cas de tumeurs facilement accessibles ou de métastases superficielles. En tout autre cas, et pour des raisons diverses, ce prélèvement n'est guère réalisable.

On s'applique à y suppléer par une méthode différente — méthode plus simple —, soit en prélevant des éléments figurés par ponction directe d'une néoplasie, soit en étudiant les éléments cellulaires en suspension dans des liquides ou des exsudats recueillis par ponction des cavités séreuses, muqueuses ou autres; soit encore en pratiquant de simples râclages ou empreintes de lésions directement accessibles ou rendues telles par acte chirurgical.

On dispose alors le plus souvent de cellules mobilisées ou arrachées, généralement mêlées à d'autres éléments figurés indifférents.

Bien que la plupart des prélèvements réalisés de la sorte offrent à l'examen quelques fragments infimes qui, s'ils ne montrent pas une architecture parfaitement respectée et assez étendue, laissent voir au moins un agencement cellulaire parfois intéressant, le diagnostic n'est plus comme pour une biopsie ordinaire, un histodiagnostic. C'est un cytodiagnostic qui se fonde avant tout sur l'identification des caractères cellulaires eux-mêmes.

Cette pratique n'est pas nouvelle, il y a déjà fort longtemps que des auteurs étrangers se sont attachés à l'étude de la question.

HISTORIQUE



La recherche des cellules néoplasiques dans les liquides d'ascite est en fait fort ancienne : CHUQUET, (1879), ASLANIAN, (1895), RÉGAUD. En 1908, MARINI et FIORINI donnent quelques dessins de cellules d'ascites cancéreuses.

En 1917, avec le travail de MANDELBAUM, s'ouvre une période nouvelle dans l'histoire du cytodagnostic, période de recherches fructueuses et de documentation vraiment marquante. Cet auteur décrit notamment, le premier la technique d'inclusion du culot de centrifugation, — technique précieuse qui mérite d'être vulgarisée.

La ponction des cancers eux-mêmes est plus récente. YOUNG, le premier, en 1926, a préconisé la ponction du cancer de la prostate et en a décrit la technique. Après lui BARRINGER, FERGUSON, reprennent la question et en donnent une documentation importante. A cette époque, des études très complètes, telles que celles de QUENSEL, de ZEMANSKY, de FOOT, de ZADEK, KARP, MORIN, sur les liquides d'épanchements, celles de MARTIN et ELLIS, COLEY, SHARP et ELLIS, BERTHA, PAVLOWSKY sur la ponction ganglionnaire, FORSTER. VIANA, PUENTE DUANY, sont publiées à l'étranger. STEWART, en particulier, rapporte 2.500 cas de cancers, diagnostiqués par ponction.

En France, P. E. WEIL, ISCH-WALL, Suzannes PERLES,

Nous n'indiquons, dans ce chapitre, que les grandes lignes de l'histoire de la question, reprenant pour chaque organe en particulier, l'étude historique complète dans le chapitre III.

en 1935-1936, montrent l'importance de la ponction dans les néoplasies spléniques.

D'autres auteurs, tels que LOMBARD et LE GENISSEL, WEIL, MALLET et LEFEVRE, HARDANT et MOUCHET, SŒUR publient quelques faits isolés ; mais on ne trouve guère, en France, d'études d'ensemble.

Bien plus, il ne semble pas que les travaux poursuivis dans ce domaine à l'étranger aient franchi nos frontières.

En effet, en 1938, dans sa thèse inaugurale, concernant l'étude cytologique et pathogénique de quelques métastases cancéreuses du péritoine, RENDU écrit :
« Mais nous pouvons néanmoins conclure avec certitude :

« 1°). Que la découverte de cellules cancéreuses est
« considérée comme exceptionnelle dans les liquides
« d'ascite ;

« 2°) Que les caractères cytologiques en sont généralement mal décrits et mal précisés ;

« 3°) Que leur reproduction graphique est à peu
« près inexistante. »

Ces conclusions ne sont, croyons-nous, pas strictement correctes. Les magnifiques travaux de MANDELBaum, ZEMANSKY, QUENSEL, ZADEK et KARP, GRAHAM, Mac CARTY, WILLIAM et HAUMEDER, MORIN, WUHRMANN et de FOOT enfin, peuvent en tenir lieu de preuve.

Notre travail comprend quatre chapitres. Dans le premier, chapitre théorique, sont exposées les données cytomorphologiques sur lesquelles le cytodagnostic pratique du cancer doit se baser.

Nous avons décrit, dans le chapitre deuxième, avec le maximum de détails, toutes les techniques et méthodes de coloration pouvant servir l'examen des prélèvements. Dans le chapitre troisième, nous présentons les résultats que nous avons obtenus par la méthode, résultats qui furent tous comparés à ceux obtenus par examen biopsique. Le quatrième chapitre expose les critiques personnelles de la méthode.

CHAPITRE I.

L'ÉTUDE CYTOLOGIQUE DE LA CELLULE CANCÉREUSE PERMET-ELLE LE CYTODIAGNOSTIC PRATIQUE DU CANCER ?

Quelqu'artificielles que soient les structures étudiées sur les préparations microscopiques, après fixation et coloration, « elles n'en conservent pas moins leur valeur en histologie pathologique, puisque, par comparaison avec leurs éléments normaux, elles font apparaître dans les éléments pathologiques des aspects nouveaux, qui correspondent à des états biologiques modifiés ». Roussy y insiste dans son *Traité sur le Cancer*.

Bien que Wirchow lui-même, et tout récemment, Chambers et Ludford, en 1932, Borst en 1933, au Congrès de Madrid, affirment qu'il n'y a rien dans la cellule cancéreuse qui trahisse sa malignité, il n'en reste pas moins vrai que l'étude cytologique de l'élément néoplasique est précieuse. Elle permet de mettre en évidence de nombreuses particularités de constitution qui, si elles ne permettent pas toujours de trancher un diagnostic de façon immuable, créent tout au moins de fortes présomptions en faveur de la nature cancéreuse de l'élément étudié.

Nous nous sommes inspirés du travail de Grynfeldt (1935) paru dans la « Biologie Médicale ».

A. — LA CELLULE CANCEREUSE EN GENERAL

1°) *La taille des cellules*

Elle fournit déjà quelques indications intéressantes.

C'est un fait d'observation courante, maintes fois signalé par les auteurs, que les cellules cancéreuses peuvent atteindre des dimensions notablement supérieures à celles du type cellulaire dont elle dérivent ou qu'elles représentent. QUINCKE (1882) a signalé l'importance de ce signe pour identifier les éléments cellulaires des liquides des transudats obtenus par ponction. Tout récemment, SHOPPER, (1933), relève dans le sarcome de Walker n° 319 du Rat, que les cellules malignes sont supérieures en volume aux cellules conjonctives de cet animal.

L'hypertrophie cellulaire ne saurait toutefois être considérée comme un stigmate de la cellule cancéreuse, puisqu'elle fait souvent défaut (Karp. 1932), et qu'on trouve communément des cancers formés par de petites cellules. Ludford (1932) a remarqué sur des tumeurs expérimentales de la Souris et sur des cancers humains, que l'apparition des grandes cellules est liée à l'augmentation de la viscosité du cytoplasme, qui empêche la division cellulaire de se produire. Et c'est seulement quand elles ont atteint une taille incompatible avec la vie qu'elles dégénèrent. Ces observations confirment celles de RUBENS-DUVAL (1914), et de DUSTIN (1929), sur des tumeurs humaines. Mais elles paraissent susceptibles d'une interprétation différente

de celle que donnent ces auteurs, pour qui l'hypertrophie traduit la dégénération, tandis que dans l'expérience précitée de Ludford, la dégénération est consécutive à l'hypertrophie.

Mais ce n'est pas tant la taille des cellules que les inégalités de volume souvent très marquées, entre cellules du même type, qui constituent la prévention du cancer. Elles entrent dans le cadre de ce que l'on appelle couramment « les monstruosités cellulaires ».

Nous avons été frappés au cours de nos recherches par la constance quasi-absolue de ces inégalités de tailles, à l'examen de nos divers prélèvements cytologiques.

Ces irrégularités de croissance des cellules cancéreuses, se traduisant par l'existence de cellules inégales et parfois « monstrueuses », peuvent être considérées comme la démonstration de ce fait que la croissance du tissu cancéreux est soustraite à l'action régulatrice des facteurs normaux de croissance.

Au cours de ses intéressantes « études sur les dimensions de la cellule et la croissance cellulaire », WERMEL s'est préoccupé, avec son élève SCHERCHULSKAJA (1933), de la taille des cellules cancéreuses et de leurs variations. De leurs mensurations précises, il résulte que les cellules cancéreuses sont augmentées de taille par rapport à leur cellule originelle normale. Toutefois, l'augmentation de taille des cellules d'un tissu n'est pas proportionnelle à sa malignité, car elle frappe déjà les cellules des tumeurs bénignes : la

monstruosité cellulaire n'est donc pas spécifique du cancer. Ces auteurs attirent aussi l'attention sur l'augmentation de volume des cellules qui entourent la partie cancérisée : ils pensent qu'on pourrait l'expliquer soit par une action directe du tissu cancéreux, soit parce que les tissus péri-cancéreux sont au stade précancéreux. Une partie des cellules ainsi modifiées se transformerait en cancer.

De ces recherches expérimentales se déduit la valeur de l'hypertrophie des cellules. On ne saurait y voir un élément certain de diagnostic du cancer.

2°) *La forme des cellules*

L'aspect du tissu cancéreux est souvent caractéristique par les variations de la forme et les irrégularités de ses éléments. Ce « polymorphisme cellulaire », qui a servi à distinguer certaines catégories de sarcomes, est un fait, qui, à des degrés divers, est pour ainsi dire de règle dans les tumeurs de substance conjonctive.

Les cellules homologues normales sont essentiellement polymorphes, toutes les fois que les différenciations de la substance fondamentale, adaptées à des buts mécaniques, ne les obligent pas à se mouler sur la forme de leurs interstices, où, à première vue, leurs éléments paraissent se régulariser : telles les cellules des sarcomes fibroblastiques.

Il est cependant des cellules de souche mésenchymateuse qui sont susceptibles, quand elles sont libres et isolées dans un milieu liquide, de s'accoler intime-

ment et de se grouper à la manière des cellules épithéliales. C'est le cas des sarcomes histiocytaires afibrillogènes, qui réalisent des dispositifs qualifiés, pour cette raison, d'« épithélioïdes ».

Inversement, il est des épithéliomas où, en raison des modifications physico-chimiques du milieu, les cellules épithéliales semblent avoir perdu leur « cohésion ». Elles s'isolent et peuvent alors revêtir des aspects polymorphes, ressemblant aux cellules sarcomateuses (Épithéliomas sarcomatoïdes). Des faits de cet ordre ont été souvent signalés, notamment par Delbet et Mendaro (1927), dans les cancers du sein, par Roussy et Leroux (1922), par Grynfeldt et Aimes (1932), D. Tzelepoglou (1934) dans les épithéliomas malpighiens. On pourrait ajouter à cette liste, les noms de tous les auteurs qui, comme P. Masson (1922) font jouer un rôle important à la métaplasie des cellules épithéliales dans le genèse de certaines formations conjonctives de tumeurs mixtes.

Le polymorphisme cellulaire reconnaît plusieurs causes. Dans certains cas, il est passif, et, comme l'indique REIMANN (1930), la forme de la cellule varie avec les compressions qu'elle subit, du fait des éléments du stroma. Il faut aussi tenir compte de la « pression réciproque » entre cellules cancéreuses car au cours de la croissance d'un nodule tumoral les cellules comprimées se déforment afin de s'adapter aux espaces dont elles peuvent disposer.

Mais le plus souvent, il s'agit de déformations actives tenant à la mobilité des cellules cancéreuses.

Il convient de ne pas tenir compte de la critique s'adressant aux modifications mécaniques imprimées lors des prélèvements et des étalements. Car au cours de chaque examen, on peut retrouver sur la préparation, non pas uniquement des cellules isolées, mais de véritables fragments où les éléments centraux sont sans conteste respectés.

B. — STRUCTURE DE LA CELLULE CANCEREUSE

1. — *Le Cytoplasme*

Il convient d'envisager successivement *l'hyaloplasme*, *l'appareil mitochondrial*, *l'appareil de Golgi*, et *le centre cellulaire*.

(a) *L'Hyaloplasme*

L'Hyaloplasme est, en somme, une phase essentiellement hydratable. Au cours des perturbations apportées par la cancérisation à l'équilibre du système colloïdal, suivant l'expression de ZWEIBAUM (1933), l'hydratation de l'hyaloplasme prend parfois une importance considérable.

On pourrait peut-être rapporter à des modifications de cet ordre l'« état clair » de certaines cellules cancéreuses, dont l'hyaloplasme est plus ou moins dépourvu de constituants protéiques ou lipoides qui fixent les matières colorantes. On rencontre souvent de telles cellules dans les tumeurs glandulaires (de la mamelle par exemple), dans certains épithéliomas cutanés.

DEELMANN (1922) a noté qu'un aspect particulièrement clair marchait de pair avec le gonflement des corps cellulaires au début de la carcinogénèse par le goudron.

Cet état clair du cytoplasme est différent de l'état vacuolaire, qui est fréquent, parmi les cellules cancéreuses, dont l'hyaloplasme est souvent encombré par des enclaves lipöides ou graisseuses. Ces cellules dont le cytoplasme apparaît profondément vacuolisé après dissolution des graisses sur les coupes colorées et montées au baume, mériteraient plutôt le nom de cellules vacuolaires. Il serait préférable à celui de « spongiocytaires » qui risque de créer des confusions, ainsi que cela s'est produit pour les cancers du rein « à cellules claires » car le terme de spongiocyte créé par GUIEVSSÉ (1903), en langage histologique correct, s'applique spécialement à certaines cellules du cortex surrénal. Souvent aussi l'état vacuolaire du cytoplasme est dû à l'accumulation du glycogène qui a été dissous au cours des manipulations et laisse des trous dans le cytoplasme qui prend ensuite sur les coupes un aspect vacuolaire.

C'est à des vacuolisations prononcées dont la cause n'est pas toujours nettement déterminée qu'est due la production de ces grandes cellules vacuolaires ou « physalides » que l'on rencontre dans les liquides de ponction des séreuses.

D'autres fois, l'hyaloplasme moins aqueux fixe avec énergie les matières colorantes, et surtout avec plus de rapidité que les cellules normales (les affinités colorar-

tes du noyau marchant généralement de pair). C'est là un caractère sur lequel ont particulièrement insisté KARP (1932) puis ZADEK et KARP pour la première fois (1933) dans le cytodagnostic des éléments des transudats des séreuses.

C'est à des modifications chimiques intéressant certaines zones de l'hyaloplasme qu'est vraisemblablement due la plastin-réaction de LIPSCHUTZ. Dans une série de travaux parus dans la *Zeitschrift für Krebsforschung* en 1929, 1930 et 1931, cet auteur a poursuivi l'étude, sur de nombreuses tumeurs humaines et expérimentales, de cette réaction qu'il considère comme spécifique de la cellule cancéreuse et qu'il suppose déclenchée par un principe blastogène. Il lui reconnaît quatre formes principales : 1°) paranucléaire, c'est-à-dire séparée du noyau tantôt sous forme d'une calotte qui encercle l'archoplasme, dans sa concavité et va toucher par son bord seulement, tantôt sous forme de masses arrondies ou irrégulières plus ou moins distantes du noyau; 2°) périnucléaire, encerclant plus ou moins le noyau; 3°) en liseré marginal, c'est-à-dire en bordure du cytoplasme ; 4°) sous formes de transitions intermédiaires aux précédentes.

SCHERBER (1929), HIRSCHFELD et KLEERAWIDOWICZ (1930), SCHILLER, la même année, LIEGERIO, puis ZWETBAUM (en 1933), GRYNFELT (en 1935), après de nombreux essais expérimentaux, arrivèrent à conclure que la plastin-réaction n'est nullement un caractère spécifique de la cellule cancéreuse. Nous-mêmes enfin, n'a-

vons pu mettre en évidence la plastin-réaction dans bien des cas de tumeurs malignes de l'homme.

Il semble donc qu'il faille rejeter le caractère absolu de cet élément; la plastin-réaction de Lipschutz, lorsqu'elle est inexistante, ne doit pas infirmer le diagnostic de cancer.

Sans doute la plastin-réaction offre de grandes analogies tinctorielles avec ce que l'on a décrit depuis longtemps comme « zones basophiles du cytoplasme », dans les plasmocytes, par exemple, ou dans les cellules glandulaires (où il s'agit parfois de sécrétion de mucine comme l'a montré P. MASSON, 1922). Mais pour LIPSCHUTZ, ces zones sont toutes différentes de la plastin-réaction. Celle-ci s'en distingue par l'imprécision de ses contours, par sa labilité extrême, (tandis que les zones basophiles offrent une grande résistance à l'autolyse et à la cadavérisation- par une évolution toute spéciale au cours de laquelle elle peut revêtir les divers aspects décrits ci-dessus pour aboutir finalement à la formation des corps chromophobes ou stégosomes.

Les stégosomes sont de très fines spérules de 0,3 micron environ, presque toujours régulières et égales dans une même cellule, serrées les unes contre les autres à la manière des tuiles d'un toit, d'où leur nom. Ils apparaissent dans la plastin-réaction qu'ils transforment en un réseau dont ils occupent les mailles et qui finit par disparaître : aussi leur ensemble en reproduit-il la forme générale. Il leur donne aussi le nom de corps chromophobes à cause des difficultés de leur coloration.

Ces caractères les distinguent des vacuoles ou gouttelettes graisseuses que l'on rencontre souvent dans les cellules cancéreuses en dégénérescence.

La partie superficielle du hyaloplasme plus ou moins bien individualisée morphologiquement constitue la membrane, qui a une valeur biologique de la plus haute importance.

C'est une membrane plasmatique. D'autres fois, il y a une véritable condensation du cytoplasme formant à sa surface une sorte de croûte. Elle peut enfin se différencier en une pellicule à double contour et constituer la membrane vraie.

Examinant sur des pièces fraîches, par dissociations des cellules cancéreuses vivantes, MAC MARTY (1923) trouve que la membrane cellulaire est plus grossière et plus dense que celle des cellules normales.

HANSER et WOLLNER (1931) ont donné d'intéressantes photographies de microdissection de cellules cancéreuses (sarcome de Souris, souche 16 f et 179 Francfort). Ils ont vu que de petites lésions de la surface déterminent la précipitation de granulations dans le cytoplasme ; des lésions plus étendues s'accompagnent d'une élimination d'une partie du cytoplasme. LUDFORD (1933) en faisant réagir des colorants vitaux (bleu de trypan) sur des explantats de cellules de cancers transportables et de cellules homologues non cancéreuses, a vu que le comportement des premiers était tout différent des autres, au point qu'on pouvait établir le cyto-diagnostic au seul aspect des cultures. Il attribue ces

différences à des changements survenus dans la membrane plasmatique des cellules malignes. L'importance de cette membrane est telle, dans la régulation des échanges de la cellule que KOPACZEWSKI (1933), au bout de quatorze années de recherches patientes sur cette question, a été amené à se demander si le problème du cancer ne pouvait pas être ramené à un problème de perméabilité cellulaire, en l'espèce à une augmentation de la perméabilité de la membrane plasmatique de la cellule.

(b) Le Chondriome

L'appareil *mitochondrial* (DUESBERG) plus communément appelé *chondriome* (MEVES) est formé de corpuscules ou chondriosomes (MEVES), mobiles au sein de l'hyaloplasme.

On est ainsi fondé à considérer, à la suite des travaux de W. et M. LEWIS (1924) et de G. LÉVI, le chondriome comme un élément constant de la structure du cytoplasme vivant. Les cellules cancéreuses ne font pas exception à cette règle, comme l'a confirmé MARTELLI en 1912. Déjà VERATTI (1909) et BENSLEY (1910) avaient reconnu l'existence de formations mitochondriales dans ces cellules, et s'étaient élevés contre LEZARUS-BARLOW (1909) et MECKTON (1909) qui avaient cru trouver dans l'absence de chondriome le critérium de la malignité cellulaire.

Du reste, par la suite, tous les auteurs qui ont voulu mettre en évidence l'appareil mitochondrial des cellules

cancéreuses y sont parvenus aisément, à condition d'appliquer correctement les « méthodes mitochondriales » de la cytologie normale.

Les chondriosomes des cellules cancéreuses présentent les mêmes variétés de forme que ceux des cellules normales. Les plus communément observés sont les chondriosomes granuleux, correspondant à la définition de la « mitochondrie » de BENDA, suivant la remarque de FAVRE et REGAUD (1913) et de BAGOZZI (1933). Mais, très souvent aussi, les auteurs ont signalé la forme en « bâtonnets ou chondriocotes » (MEVES), tantôt courts et rigides, tantôt allongés en minces filaments, ils sont les uns et les autres remarquables par la netteté de leurs contours, ce qui les a fait comparer à des bactéries colorées dans les coupes.

Les mitochondries peuvent parfois s'agglomérer et se fusionner en plaquettes (FAVRE et REGAUD, 1911, ROSKIN, 1931, ZWEIBAUM, 1933).

Les chondriocotes, en bâtonnets rigides ou en filaments délicats, sont tantôt régulièrement calibrés, tantôt renflés par endroits. L'aspect moniliforme ou en chapelet, correspondant au chondriomite de Benda, s'observe aussi dans les tumeurs. Il n'est pas toujours dû à une fixation défectueuse des chondriosomes filamenteux : il peut être consécutif à des « troubles fonctionnels du cytoplasme », comme le reconnaît G. LÉVI. Dans les cellules vacuolisées, il est, parfois, dû à la séparation des mitochondries sur les travées cytoplasmiques.

ques intervacuolaires (FAVRE et RAGAUD, 1913 ; ARGAUD et CLERMONT, 1925 ; MAURY, 1934).

La ramification des chondriocentes a été signalée par VERATTI (1909) et COWDRY (1926). BORREL (1926) et ZWEIBAUM (1933) les ont vu s'anastomoser en réseau dans les cellules sarcomateuses en explantation (sarcome de Rous).

D'après les descriptions des auteurs, leur répartition apparaît des plus variables, sans que l'on puisse trouver dans leurs textes une explication de ces variations.

Très souvent, les chondriosomes sont dispersés sans ordre, et de façon plus ou moins homogène, dans toute l'étendue du cytoplasme (PORCELLI-TITONE), dans les sarcomes humains ; LUDFORD (1924), dans les tumeurs expérimentales du Cobaye et de la Souris ; BORREL et ZWEIBAUM, dans la tumeur de Rous du Poulet ; ROSKIN dans un hypernéphrome du Cobaye ; BAGOZZI (1933), dans des épithéliomes et des sarcomes humains ; MAURY et GRYNFELT (1934), dans divers épithéliomes humains et dans la tumeur de Flexner-Jobling (du Rat albinos).

D'autres fois, les chondriosomes se condensent en amas plus ou moins centrés autour des autres éléments du corps cellulaire. Le noyau paraît être, dans nombre de cas, un centre d'attraction très énergique pour ces éléments. Ce phénomène souvent décrit dans les cellules (COWDRY, 1926), a été maintes fois signalé dans les cellules néoplasiques, notamment par ARGAUD et CLERMONT (1922), ROSKIN (1931), BAGOZZI (1933) ; MAURY

(1934), REGAUD et FAVRE (1911, 1913) avaient précisé que l'amas mitochondrial peut envelopper plus ou moins complètement le noyau, ou s'accumuler seulement au niveau de ses pôles dans les tumeurs humaines. ZWEIBAUM (1933) sur les cultures du sarcome de Rous, mentionne l'adhérence des chondriosomes à la membrane cellulaire.

Les chondriosomes sont souvent aussi en connexions étroites avec le centre cellulaire. FAVRE et REGAUD (1913), LUDFORD (1924), ZWEIBAUM (1933) les ont vus massés autour de la sphère. BORREL (1926) dans l'archoplasme granuleux du sarcome de Rous cultivé *in vitro* trouve un réseau de filaments mitochondriaux.

Des connexions non moins intéressantes au point de vue de la physiologie du chondriome peuvent s'établir entre certains de ses éléments et le système vacuolaire spécial de PARAT-PAINLEVÉ. On le trouve particulièrement développé dans certaines cellules qui sont le siège d'élaborations actives, les cellules glandulaires notamment, où il est localisé dans la zone apicale du cytoplasme. Ces vacuoles sont entourées de chondriosomes se distinguant de leurs congénères par leur teneur plus grande en lipoides diffus. C'est cet ensemble qui constitue la zone élaboratrice de la cellule ou « zone de Golgi », telle que l'a définie PARAT.

Un dispositif analogue a été retrouvé par POLICARD (1926) dans les cellules sarcomateuses du rat ; la description qu'il en donne concorde assez bien avec celles que DEINEKA (1914) et PARAT (1928) ont données res-

pectivement « du district polaire du chondriome et du vacuome » dans les cellules conjonctives jeunes. Son existence est très vraisemblablement aussi dans les cellules des épithéliomas glandulaires où la structure de la cellule originelle est plus ou moins bien conservée. Elle n'a jamais été signalée.

Il est indiscutable en effet que dans certains de ces cancers, le chondriome peut revêtir la disposition générale d'un « chondriome sécréteur », constitué par le type de celui des cellules glandulaires, et également polarisé. Les observations de DOUBROW (1924) sur les stades initiaux des tumeurs du sein semblent bien l'indiquer. Cet auteur s'est efforcé de suivre les modifications du chondriome à partir de l'adénome du sein où la formule cytologique paraît être celle de la glande normale pubère de la période pré-gravidique où la sécrétion est à peine ébauchée. Dans la maladie kystique où la sécrétion s'accuse, le chondriome est nettement polarisé et tandis que chondriomes et mitochondries sont à peu près constants dans la partie basale des cellules, ils sont à certains moments du cycle sécrétoire remplacés par des plastes (au sens de PRENANT) ou par de véritables grains de sécrétion.

L'interprétation de ces images a donné lieu en cytologie normale à de nombreuses controverses.

Le chondriome intervient directement ou indirectement dans la genèse des produits du métabolisme cellulaire. Mais ces deux modes ne sont nullement contra-

dictoires et peuvent, l'un et l'autre, suivant les cas, répondre à la réalité des faits. Il est démontré que le chondriome a un aspect caractéristique dans la cellule qui sécrète, comme l'ont établi de nombreux auteurs, en particulier REGAUD (1908) et DEBEYRE (1912). C'est là ce qui fait l'intérêt de l'étude des cellules glandulaires pour suivre les étapes de la transformation du chondriome au cours de la cancérisation, bien qu'il s'agisse d'un processus général, mais plus difficile à analyser dans d'autres cellules.

Comme on vient de le voir plus haut, dans l'adénome, l'appareil mitochondrial est disposé comme celui des cellules originelles (DOUBROW, 1924 ; BAGOZZI, 1933, MAURY, 1934) : c'est un chondriome sécréteur.

Quand les cellules de la tumeur bénigne dégénèrent, la morphologie du chondriome change, car il s'adapte à leurs modifications biologiques. Classiquement, les cellules cancéreuses peuvent revêtir trois aspects principaux qui peuvent être considérés comme autant de phases de leur évolution. A chacune de ces phases correspond un aspect déterminé du chondriome (GRYNFELT et MAURY, 1934).

1^{re} Phase. — *Cellule typique*

A ce moment, la structure du cancer, aussi bien dans son histologie que dans la cytologie de ses cellules reproduit à peu près exactement celle des cellules originelles ; ROUSSY et OBERLING (1933) en ont fourni un bel exemple. D'ailleurs le fonctionnement de ces

éléments reste normal comme le prouvent les observations cliniques du genre de celles de CARREL et de EISELBERG (d'après MENETRIER, 1926) où des métastases assurent, par leurs sécrétions, la suppléance de la glande cancéreuse supprimée par le chirurgien. Il est donc logique, d'après ce que l'on sait du rôle du chondriome, qu'il reproduise à peu de choses près, la disposition qu'il a dans les cellules normales. FAVRE et REGAUD (1911), DUESBERG (1912), ont vu, dans les cancers du sein, des cellules avec un chondriome sécréteur. De même dans les épithéliomas malpighiens typiques (spino-cellulaires), REGAUD et FAVRE (1913) retrouvent le dispositif mitochondrial filamenteux des cellules du corps de Malpighi normal. EL CHAFEI (1917) dont le texte est un peu imprécis, figure des cellules typiques d'un épithéliome intestinal dont le chondriome rappelle assez bien celui de la cellule intestinale normale. Mêmes remarques sur les observations de REGAUD et de CLERMONT (1925), de ROSKIN (1931), dans leurs mémoires souvent cités ci-dessus. Tout récemment, MAURY (1934) et GRYNFELT (1934) ont vérifié l'exactitude de ces faits sur des épithéliomas de diverses glandes (utérus, sein, parotide, sudoripares) et sur des cancers malpighiens. Ainsi s'est maintes fois vérifiée l'opinion formulée par PORCELLI-TITONE (1914) que le chondriome de la cellule cancéreuse, dans les épithéliomas typiques, reproduit la disposition de celui de la cellule dont ils dérivent. Les observations de FAVRE et REGAUD (1913) sur les sarcomes humains, de POLICARD (1926), de

CARREL et EBELING (1923), de ZWEIBAUM (1933) sur des sarcomes expérimentaux en explantation permettent de penser qu'il en est de même dans les tumeurs conjonctives.

2° Phase. — *Cellule atypique*

Arrivée à ce stade, la cellule cancéreuse a perdu ses différenciations fonctionnelles. Le noyau est normalement constitué, bien vivant et présente de nombreuses figures de divisions directe ou indirecte, témoignant d'une activité proliférative très grande de la cellule cancéreuse. Le chondriome, bien développé, très colorable, s'adapte à ce comportement nouveau de l'élément néoplasique. Il se caractérise alors essentiellement par son état dispersé dans le cytoplasme et par la forme granulaire de ses chondriosomes.

La dispersion des chondriosomes a été plusieurs fois signalée dans les cancers mammaires. FAVRE et REGAUD (1911), BAGOZZI (1933), y font allusion. DOUBROW (1924) attire l'attention sur cette transformation du chondriome quand les boyaux cancéreux deviennent massifs, donc atypiques.

L'état granuleux du chondriome se manifeste par la présence de mitochondries d'une sphéricité parfaite et parfois étirées en bâtonnets, très courts. REGAUD et FAVRE, en 1918, en ont figuré un bel exemple, dans un épithélioma baso-cellulaire, et BAGOZZI (1933) l'a signalé dans les épithéliomas atypiques du sein, dans un séminome. Cette constitution « mitochondriale » du

chondriome est aussi en rapport avec l'activité de la prolifération cellulaire d'après les expériences de A. FISCHER.

C'est aussi sous cette forme que l'on trouve le chondriome des cellules en régénération (ROMEIS, 1913).

Pendant la division indirecte des cellules atypiques, les mitochondries ne paraissent modifiées ni dans leur forme, ni dans leur répartition. Comme celle-ci est homogène, au moment de la séparation des cellules-filles, chacune d'elles emporte un lot de chondriosomes à peu près équivalents. Toutefois, à la fin de la télophase, elles paraissent se porter vers le plan de séparation des cellules (PORCELLI-TITONE, 1914) comme si elles étaient repoussées loin des pôles (FAVRE et REGAUD, 1911).

Au cours de cette période, l'activité proliférative du chondriome marche de pair avec celle des cellules atypiques. Si l'on admet avec DUBREUIL (1910) que la mitochondrie est la forme la plus apte à la prolifération du chondriome, on a une explication toute naturelle de l'état mitochondrial de ses éléments dans ces cellules.

3^e Phase. — *Dégénérescence cellulaire*

On sait que la « labilité » et par conséquent « l'aptitude à mourir » selon l'expression de A. FISCHER (1931) est une des propriétés caractéristiques des cellules cancéreuses. Policard (1926) évalue de 45 à 50 heures la durée de la vie d'une cellule sarcomateuse en culture de tissu. La « vieillesse » d'une cellule cancéreuse, souvent

invoquée par les auteurs, est donc toute relative : c'est une expression imagée synonyme de dégénérescence.

Les premiers symptômes de la dégénérescence des cellules non cancéreuses se traduisent par des altérations du chondriome, dont on connaît la sensibilité extrême aux variations physico-chimiques du milieu (W. H. et M. R. LEWIS, 1924 ; ANITSCHKOW, 1923). Selon CHAMBERS (1915), elle se manifeste d'abord par un déficit dans leur colorabilité par les colorations vitales. Ultérieurement, les chondriocontes filamenteux se rompent, et parfois se résolvent en grains. D'après COWDRY (1926), ceux-ci peuvent se dissoudre et disparaître : c'est la chondriolyse, ou bien ils se transforment en gouttelettes de graisse, et c'est alors la dégénérescence grasseuse du chondriome. D'autres fois cette dégénérescence ne se produit que lorsque les mitochondries se sont fusionnées et il en résulte alors de larges gouttes de graisse, comme l'a vu SCOTT (1916) dans la nécrose phosphorée. Plus souvent, semble-t-il, les mitochondries gonflées se transforment en vésicules à centre clair, d'après les observations de FAURE-FERMIET (1910), BANG et SJOVALL (1926), TRAMBUSTI (1922), W. H. et M. R. LEWIS (1924) et bien d'autres encore.

Toutes ces altérations se retrouvent dans les cellules cancéreuses, et elles caractérisent la dernière étape de leur évolution. Elles sont précoces et précèdent la dégénération du noyau. Le gonflement des chondriosomes a été mentionné par SOKOLOFF (1922) dans « les cellules vieilles » des carcinomes. De même FAVRE et

REGAUD (1911) signalent la présence de grains plus gros que les mitochondries, dans certaines cellules. Ils ont observé aussi la formation de vésicules sur les chondriocontes ou aux dépens des mitochondries. Il est incontestable d'autre part que dans les cellules cancéreuses les chondriosomes se vacuolisent quand elles dégénèrent, ainsi que l'ont vu LUDFORD (1924) dans la cancérisation par le goudron, TRAMBUSTI (1922), ZWELBAUM (1933), MAURY (1934), GRYNFELTT (1934), dans les tumeurs humaines et expérimentales. En même temps leur colorabilité s'atténue (LUDFORD, 1924 ; FAVRE et REGAUD, 1911). D'après POLICARD (1926), la disparition de ces mitochondries altérées n'est pas très précoce : elles conservent assez longtemps leurs affinités pour le vert Janus, ce qui permet de les identifier.

Mais lorsque la cellule cancéreuse est tout à fait dégénérée, les mitochondries ont disparu comme toutes les structures cellulaires (FAVRE et REGAUD, 1911 ; SOKOLOFF, 1922; POLICARD, 1926; BAGOZZI, 1933; MAURY et GRYNFELTT, 1934). La cellule est alors profondément altérée. La membrane a disparu ; il ne reste parfois du noyau que quelques débris chromatiques disséminés parmi les débris du cytoplasme ; en partie vacuolisé, en partie réduit à l'état de grumeaux de nature lipoïde ou albuminoïde.

(c) Appareil de Golgi

Décrit pour la première fois par GOLGI (1898) sous le nom d'apparato reticolare interno, ce dispositif appa-

raît, encore à l'heure actuelle, comme un des plus énigmatiques parmi les constituants de la cellule normale. Certains auteurs discutent même la réalité de son existence (CIACCIO, 1926 ; VALKER, 1928 ; WALLIN, 1928 ; PARAT, 1928).

Les recherches les plus récentes confirment l'opinion de BALOWITZ (1900), de SAVAGNONE (1909), de COWDRY (1926) que l'appareil de Golgi existe dans toutes les cellules de l'organisme « sauf dans celles qui sont mortes ou en voie de mourir ».

Pour les cellules néoplasiques, comme pour les normales, il apparaît comme un élément constituant de leur cytoplasme vivant. On l'a rencontré dans toutes sortes de tumeurs humaines : métastases d'un carcinome mammaire (MORIANI, 1904) ; carcinome mammaire et sarcome du maxillaire (SAVAGNONE, 1909) ; tumeurs de l'estomac et du rectum, tumeurs vésicales (VERATTI, 1909) ; tumeur naevique (LUCIONI, 1909) ; épithéliomas cutanés et de la langue, adénomes cylindriques et mammaires, carcinomes (TELLO, 1913), métastase d'un carcinome de l'ovaire (TURCHINI, 1929) ; métastases d'épithéliomas cutanés, des cancers mammaires et de l'ovaire (TURCHINI et BROUSSY, 1930 ; goîtres simples et basedowiens (OKKELS, 1931), squirrhe et carcinome solide du sein, épithéliomas malpighiens de la peau et des muqueuses, adéno-carcinomes de l'estomac et du rectum, séminome du testicule, sarcome à cellules polymorphes (BAGOZZI, 1933). Enfin, quelques

auteurs ont étudié la disposition de l'appareil de Golgi dans les tumeurs expérimentales : VERATTI (1909) dans un adéno-carcinome greffable de la Souris ; DA FANO (1921) dans un carcinome et dans un adéno-carcinome de la Souris, dans un sarcome du Rat ; LUDFORD (1914) dans l'adéno-carcinome 27, dans le sarcome fuso-cellulaire et dans le carcinome de Jensen de la Souris ; BAGOZZI (1933) dans l'adéno-carcinome de la Souris.

Les dimensions de la formation golgienne sont très variables dans les cellules cancéreuses et seraient d'une façon générale, selon DA FANO (1921), proportionnelles à leur volume. BAGOZZI (1933) trouve un appareil très hypertrophié dans le sarcome polymorphe. Cette hypertrophie est en relation avec l'activité fonctionnelle des cellules : elle est très marquée dans le goître toxique qui provoque des accidents d'hyperthyroïdisme, et n'existe pas dans le goître simple non toxique (OKKELS, 1931). Elle précède parfois la désintégration de l'appareil de Golgi d'après TELLO (1913) et DA FANO (1921). Inversement on a noté son atrophie dans les naevi molli (LUCIONI, 1909), et dans le centre des cordons d'un épithélioma corné ; il s'agit là d'une régression marchant de pair avec la vitalité de la cellule malpighienne.

La forme et la disposition de l'appareil de Golgi subissent aussi des changements profonds dans les cellules des tumeurs malignes.

Sa disposition générale est d'un polymorphisme pa-

rallèle à celui des corps cellulaires, comme l'a montré DA FANO (1921) dans les cellules des sarcomes du Rat. Mais elle est aussi en connexions étroites avec l'activité de croissance (LUDFORD, 1923), les états fonctionnels et surtout les troubles dégénératifs des cellules (BAGOZZI, 1923) .

MORIANI, qui, le premier, en 1904, a relevé l'existence de réseaux de Golgi dans les cellules cancéreuses, avait noté leur disparition dans les stades avancés de leur évolution ; d'autre part, VERATTI (1909), a remarqué que l'appareil, de type normal dans les cellules typiques, s'en écarte d'autant plus que l'atypie des cellules s'accroît. LUDFORD (1924) s'attache à suivre la répartition des formations golgiennes dans l'adéno-carcinome de la Souris et ses observations complètent celles de VERATTI (1909) et de DA FANO (1921) sur des tumeurs expérimentales analogues. Dans les travées qui ont conservé la structure tubulée les imprégnations révèlent l'existence d'un amas de bâtonnets dans la zone apicale des cellules glandulaires. Dans les parties où la néoplasie végète sous forme de cordons massifs, les bâtonnets se dispersent sans ordre dans toute la cellule. Confirmant les observations de TELLO (1913) dans les tumeurs mammaires de la femme, BAGOZZI (1933) trouve un appareil d'aspect normal, en réseau et en position apicale, coiffant plus ou moins le noyau, dans les cellules des conduits glandulaires de l'adéno-fibrome. Dans les formes kystiques il s'atténue considérablement, mais conserve sa position apicale en général.

Dans les conduits atypiques, en cordons massifs, le cordon n'a plus d'orientation précise ; il se disloque en corps séparés. Et c'est sous cet aspect qu'il apparaît dans les tumeurs atypiques (squirrhe, carcinome « massif ») le réseau y est souvent périnucléaire et présente tous les stades d'une dislocation plus ou moins complète. On le trouve parfois à l'état d'anneaux ou de petits débris irréguliers dispersés sans ordre dans le cytoplasme.

Les faits observés par BAGOZZI dans les adénocancers de l'estomac et du rectum sont du même ordre. Les réseaux de Golgi, plus ou moins réguliers, cessent d'être polarisés quand l'architecture des néoformations devient massive et atypique. Dans un séminome du testicule, ils enveloppent plus ou moins complètement le noyau ; leur fragmentation s'accuse dès que les cellules dégénèrent et quand elles sont nécrosées, il n'y a plus trace d'imprégnation golgienne.

Dans les épithéliomas malpighiens typiques, les observations de TELLO (1913), de LUDFORD (1925) de BAGOZZI (1933) concordent pour montrer que la réduction de l'appareil de Golgi est parallèle à la kératinisation de la cellule, comme dans la peau normale, et qu'on peut la suivre de la périphérie au centre des travées cancéreuses.

Dans les sarcomes, les cellules douées d'une activité normale ont aussi un réseau de Golgi d'aspect normal. Il se fragmente et s'atrophie quand les cellules dégé-

nèrent et se trouve réduit à l'état de quelques granules épars dans le cytoplasme.

Au cours de la division karyocinétique, l'appareil de Golgi, selon TURCHINI et ROUSSY (1930) apparaît profondément réduit. Cette réduction peut n'être qu'apparente et tenir à des modifications chimiques qui rendent son imprégnation difficile, mais elle peut aussi être réelle du fait que l'appareil « formerait à ce moment-là une phase continue avec le cytoplasme ». Toujours est-il que l'on ne trouve à ce moment que quelques petits anneaux tels que les a décrits PERRONCITO dans la dictyocinèse, c'est-à-dire au cours de la fragmentation de l'appareil de Golgi en vésicules indépendantes ou dictyosomes, qui précède la division du noyau dans la karyocinèse. D'après TURCINI et BROUSSY, à la métaphase, les vésicules se transforment en anneaux qui se rompent en deux parties égales : de sorte qu'à la fin de la télophase, les vésicules-filles recevront chacune un lot équivalent de formations golgiennes.

TELLO (1913) et BAGOZZI (1933) ont retrouvé dans les tumeurs des dispositions rappelant la dictyocinèse. On doit à LUDFORD (1924) une étude spéciale sur le comportement de l'appareil de Golgi des cellules des cancers expérimentaux au cours de la karyocinèse. D'après lui la situation des deux lots de dictyosomes n'est pas étroitement liée à celle des centrosomes. S'il en est ainsi dans les tumeurs à croissance rapide, telles que le sarcome fuso-cellulaire n° 37, il y a au contraire un

retard considérable dans la dispersion des dictyosomes qui n'apparaît qu'à la fin de la télophase, dans l'adénocarcinome du Rat. Inversement, dans le carcinome de Jensen de la Souris, leur dispersion se fait dès le début de la mitose, et elle n'est nullement influencée par les centrosomes.

GILLMAN (1936) a montré que l'appareil de Golgi des cellules de différents cancers thyroïdiens subit une involution manifeste, il poursuit les différents stades de cette différenciation pour aboutir enfin à l'aspect de cet appareil, tel qu'il existe dans les cellules embryonnaires de la glande thyroïde elle-même.

Au cours de la dégénérescence des cellules cancéreuses les altérations de l'appareil de Golgi sont très précoces d'après les observations de DA FANO (1921) ; elles précèdent tout autre altération du cytoplasme et du noyau. Elles débutent par un gonflement des formations golgiennes. Puis vient leur fragmentation progressive s'il s'agit de réseaux, comme l'a vérifié LUDFORD (1924), ou la réduction de leur nombre s'il s'agit de vésicules ou de grains. Toutefois, DA FANO retrouve, jusqu'à l'extrême limite de la désintégration du cytoplasme, des corpuscules argyrophiles qu'il identifie à des vestiges de corps de Golgi, tandis que BAGOZZI (1933) trouve que la disparition de ces derniers est complète dans les éléments nécrosés.

Le comportement de l'appareil de Golgi dans les cellules des tumeurs malignes présente donc des varia-

tions très caractéristiques, parallèles à celles du chondriome, en connexions étroites avec les modifications biologiques évolutives auxquelles elles sont soumises. Aussi longtemps qu'elles conservent une structure typique, la disposition de l'appareil de Golgi reste identique à ce qu'elle est dans les cellules normales de même type, et on y retrouve les mêmes variations fonctionnelles. Au fur et à mesure que l'adaptation des cellules à leur fonction normale se perd, les différenciations cytoplasmiques s'effacent et l'appareil de Golgi s'atrophie et se disloque, sa distribution devient désordonnée. A la phase ultime de dégénération cellulaire, il finit par disparaître totalement, sauf en certains cas, où il persiste jusqu'à la fin de la plasmorrhexie quelques grains irréguliers que l'on peut encore imprégner par l'argent et assimiler à des vestiges de l'appareil réticulaire.

Ainsi, cette étude détaillée du chondriome et de l'appareil de Golgi nous permet d'affirmer que la mise en évidence de l'état de ces éléments sur un prélèvement cytologique n'est d'aucune utilité pour la discussion d'un diagnostic pratique infaillible du cancer. Il ne nous est donc pas nécessaire de rappeler ici les nécessités et les difficultés de technique de cette étude.

(d) Le centre cellulaire

Il présente souvent dans les cellules cancéreuses des modifications importantes.

Ces modifications du centre cellulaire peuvent intéresser soit l'archoplasme, soit les centrioles.

On sait depuis longtemps que dans les cellules néoplasiques, l'archoplasme est souvent hypertrophié. La preuve en est dans une longue série de travaux anciens, tels que ceux de SAVTCHENKO (1895) où les auteurs ont pris pour des parasites, et plus spécialement pour des coccidies, l'appareil centrosomial plus ou moins déformé des cellules cancéreuses. On peut le rencontrer hypertrophié, fragmenté, en plusieurs sphérules contenant chacune un ou plusieurs granules très chromatiques, représentant des centrioles proliférés, parfois exubérants et déformés. C'est ce qu'a montré A. BORREL (1901) dans un travail important qui a fait justice de toutes ces erreurs. « Je crois, écrit-il, qu'il s'agit d'une évolution très compliquée de l'archoplasme et des corps centraux dans certaines cellules cancéreuses ».

Du reste, BORREL lui-même (1926) a signalé un bel exemple d'hypertrophie de l'archoplasme dans les macrophages sarcomateux de la tumeur de Rous du Poulet cultivés *in vitro*, confirmé par les observations de LIPSCHUTZ (1931) et de ZWEIBAUM (1933) sur le même objet. Ce serait, pour LIPSCHUTZ, un « stigmat » de la structure des cellules cancéreuses, plus marqué dans les tumeurs expérimentales (adénocarcinomes et sarcomes transplantables du rat et de la souris) que dans les tumeurs humaines. ROSKIN (1931) a fourni un bel exemple d'hypertrophie de la sphère dans son étude

sur l'hypernéphrome du Cobaye où elle acquiert des dimensions telles qu'elle occupe la moitié du corps cytoplasmique (sur la tumeur elle-même et sur ses cultures in vitro). KONOWA (1932) dans un cas analogue, confirme ce fait. ZWEIßBAUM (1933) oppose la centrosphère hautement différenciée, granuleuse et garnie de grains et d'éléments mitochondriaux, dans le macrophage sarcomateux de la tumeur de Rous (in vitro), à celle des macrophages normaux où elle n'est pas différenciée. GRYNFELTT l'a trouvée bien développée et bien différenciée « au grand complet » dans certains sarcomes.

Certes le centrosome apparaît donc comme un test intéressant pour définir cytologiquement l'orientation de la polarité. Les indications paraissent plus précises à ce point de vue, que celles qui sont fournies par l'appareil de Golgi, qui est beaucoup plus volumineux, plus encombrant pourrait-on dire et plus difficile à mouvoir par les courants que déterminent les changements de l'état physique du cytoplasme : on ne saurait cependant reconnaître dans l'hypertrophie de l'archoplasme un caractère spécifique de la cellule cancéreuse, puisque l'archoplasme lui-même n'existe pas dans de nombreuses cellules de tumeurs malignes. (LIPSCHUTZ, 1931).

2° LE NOYAU

a) *Noyau en général — Noyau au repos*

Examiné dans une cellule vivante, le noyau se pré-

sente sous forme d'une masse arrondie, régulière et plus ou moins bosselée, plus réfringente que le cytoplasme. Il est constitué d'un gel colloïdal plus visqueux que le gel cytoplasmique, dont il est séparé par une simple membrane de précipitation, la membrane nucléaire, et au sein duquel on aperçoit un ou plusieurs granules plus brillants, les nucléoles.

Dans les cellules cancéreuses, le noyau a attiré depuis longtemps l'attention des auteurs par ses atypies fréquentes et par les anomalies très grandes de ses figures de division au cours de la mitose.

Nous étudierons d'abord les variations de l'image du noyau au repos dans les cellules cancéreuses où elles représentent un des éléments, le plus caractéristique, de la diagnose de cancer (BORST).

Dans les tumeurs malignes, les noyaux peuvent présenter des variations considérables dans leurs dimensions, dans leur forme, et dans leur teneur en chromatine, qui se traduit histologiquement par des changements dans leur chromaticité.

1°) *Dimensions.*

C'est un fait bien connu depuis longtemps que la taille des noyaux cancéreux est souvent augmentée dans de grandes proportions. OERTEL (1906) attire particulièrement l'attention sur ce fait dans l'étude d'un cancer primitif du foie. Mais c'est HEIBERG (1908) qui inaugure l'emploi des mensurations nucléaires pour évaluer leur taille, et pour pouvoir comparer plus

exactement celle des noyaux cancéreux à celle des noyaux normaux. Cette dernière est en général inférieure. NOMIKOS (1910) évalue par le calcul le volume des noyaux d'après les dimensions de leurs principaux diamètres (longitudinal et transversal). Bien que les chiffres trouvés dans les tumeurs soient en général supérieurs à ceux des cellules non cancéreuses, il estime que ce caractère est sans grande valeur pour le diagnostic, car on trouve des cancers à petits noyaux. HEIBERG (1921), maintient son point de vue, précise que les diamètres nucléaires de 15 et au-dessus peuvent servir à établir le diagnostic du cancer, car dans les hypertrophies épithéliales inflammatoires, le noyau n'atteint pas ce diamètre. Il voit dans l'augmentation du volume nucléaire l'indice d'un hyperfonctionnement (hypersécrétion) — de la cellule cancéreuse. QUENSEL (1928) s'occupant spécialement des cellules des exsudats signale les grandes dimensions des noyaux cancéreux ; mais pour lui ce signe est moins important que l'augmentation du volume du nucléole, comme on le verra plus loin. Par des examens sur des cellules provenant de pièces fraîches qu'on vient d'extirper, MAC CARTY (1932) confirme sur des éléments vivants les faits précités, dont ROSKIN (1931) et ZWEIBAUM (1933) ont aussi vérifié l'exactitude sur des cellules de cancers expérimentaux, observés vivantes en explantation.

Plus récemment, WERMEL et SCHERCHULSKAJA (1933)

ont donné des courbes de ces variations volumétriques des noyaux après mensurations très précises, qui ne sont pas d'un parallélisme étroit avec celles des variations de volume des corps cellulaires, ce qui dénote

une altération du rapport $\frac{N}{P}$ et par conséquent un état de dépression de la cellule. Il en est de même dans des observations de ZWEIFAUM (1933) qui dans les cultures des macrophages sarcomateux de la tumeur de Rous n'observe pas d'augmentation du noyau quand les « petites cellules » passent à l'état de cellules « moyennes » ou « grandes ».

2°) *Forme.*

La forme des noyaux est souvent modifiée dans le sens de l'irrégularité. On a maintes fois décrit des noyaux incurvés, bosselés, bourgeonnants, etc... Ce gigantisme et ces monstruosité ne sont pas spéciales au cancer et n'ont rien de commun avec les phénomènes de cancérisation. LACASSAGNE et MONOD (1922), DUSTIN (1929) en ont fourni des images démonstratives, et GUIEYSSE-PELLISSIER (1926) leur a consacré une belle étude.

L'hyperchromaticité des noyaux, qui traduit cytologiquement l'exagération de leur teneur en chromatine, est un fait connu depuis longtemps. KLEBS, déjà en 1889, l'expliquait par une assimilation de la chromatine des leucocytes ; SCHOTTLAENDER y voyait une exagération des phénomènes de nutrition et PFEITZER et BORST

une hypertrophie vraie de la substance nucléaire (auteurs cités d'après MENETRIER, 1926).

Tout récemment, cette question a été examinée très attentivement par ROSKIN (1931) sur les cultures in vitro de son hypernéphrome du cobaye. Il a pu vérifier le point de vue de BORST que ces variations de volume et de chromaticité des noyaux ne sont pas consécutifs à des altérations du métabolisme cellulaire, mais qu'il s'agit d'un phénomène primitif et fondamental de la cancérisation. Il faut les distinguer soigneusement de ces « monstruosités » dégénératives, qui sont secondaires aux altérations de ces cellules et qui se compliquent d'hyperchromatose, de pycnose, de dissolution des nucléoses, avec vacuolisation du noyau et du cytoplasme.

Dans une étude récente de ce processus de vacuolisation nucléaire que GRYNFELTT décrit sous le nom de dégénérescence spumeuse du noyau, l'auteur a pu donner des images montrant comment s'opérait la disparition du noyau, qui, après avoir atteint des dimensions colossales, se fondait pour ainsi dire dans les mailles du cytoplasme vacuolisé à son tour.

b) *Appareil nucléolaire*

L'appareil nucléolaire est représenté par un ou plusieurs corpuscules formés d'une substance beaucoup plus réfringente que les autres éléments du noyau.

Toutes ses dispositions sont faciles à vérifier sur les

cellules cancéreuses, en raison du volume important du noyau et de ses parties constituantes.

Les nucléoles, dans les cellules cancéreuses, sont tantôt réguliers, sphériques ou plutôt ovoïdes, tantôt à contours anguleux et irréguliers. Ces irrégularités ont été signalées dans les cancers plus spécialement par LOCKE et par QUENSEL, auteurs les ayant observées sur les éléments cancéreux des exsudats en coloration vitale, ce qui montre bien qu'il ne s'agit pas uniquement de déformations créées par les fixateurs, comme tend à admettre Eva HAUMEDER (1933). Les observations de CHLOPIN (1923) et de MAXIMOFF (1925), sur des cellules vivantes de tissus normaux observés *in vitro*, en cultures, sont des plus démonstratives à cet égard.

D'autre part, ZWEIBAUM et OSTROUCH (1931) signalent les formes bizarres que prennent les nucléoles des fibroblastes cultivés en plasma d'animaux sarcomateux. On savait d'ailleurs, depuis longtemps, que les nucléoles sont susceptibles de « mouvements amiboïdes », c'est-à-dire de déformations, d'après les observations de BALBIANI (1865), d'AUERBACH (1876), de EIMER (1875), de LAVALETTE St-GEORGES (1866), de BRANDT (1873), sur des œufs vivants ; sur les cellules vivantes de la glande salivaire de la fourmi d'après METCHNIKOFF (1867) ou encore dans l'épithélium de la muqueuse buccale de la grenouille d'après KIDD (1875). Les bons fixateurs sont d'ailleurs susceptibles de fixer les nucléoles dans des attitudes fonctionnelles qui leur imposent d'autres déformations ainsi que cela résulte des obser-

vations de HAECKER (1893), confirmées par celles, toutes récentes, de STANKEWITSCH (1929) et de LINSBAUER (1932), relatives à la formation de vacuoles pulsatiles plus ou moins volumineuses dans le nucléole pouvant entraîner parfois sa rupture par une sorte de scissiparité (LINSBAUER).

GRYNFELT (1928), a retrouvé maintes fois, dans les nucléoles des cellules cancéreuses, ces vacuoles, au sein desquelles on relève assez souvent la présence d'un corpuscule arrondi, d'une finesse extrême qui paraît correspondre à un nucléolule, corpuscule de SCHRÖN (1863), vu aussi par AUERBACH (1876). ARGAUD (1922) a signalé l'existence de corpuscules analogues dans un myélome. Il se demande s'il ne s'agit pas de centrosomes que le nucléole, sortant du noyau, entraînerait dans le cytoplasme « en pleine zone dynamique ».

Un des traits les plus caractéristiques du nucléole dans les cellules cancéreuses, c'est la tendance à l'hypertrophie. PIANESE avait noté ce fait dès 1896. STENIUS (1921) distingue dans ces éléments les fausses hypertrophies, dans lesquelles la substance nucléolaire apparaît imbibée par une sorte d'hydropisie, mais n'augmente pas de quantité, et les hypertrophies véritables dues à un accroissement de cette substance qui, en ce cas, ne perd rien de ses affinités pour les colorants plasmatiques. STENIUS (1923-1925) précise ces données en mesurant les nucléoles dans les tumeurs de la vessie, et en comparant ceux des carcinomes à

ceux des papillomes. Il trouve que leurs dimensions s'accroissent au fur et à mesure que la malignité de la tumeur s'accuse, et quand leur diamètre dépasse 3 microns, on doit songer à l'existence d'une tumeur maligne. C'est aussi l'opinion de CASTREN (1926) pour qui, dans les tumeurs conjonctives, des nucléoles dépassant 4 à 6 microns dans leur grand diamètre, sont l'indice que la tumeur « a un caractère progressif ». SAWEN (1926) fait des constatations du même ordre sur les tumeurs des fosses nasales et des cavités annexes.

Les diamètres des nucléoles vont de 3 à 3,5 microns dans les papillomes et atteignent 4 à 6,5 microns dans les épithéliomes. QUENSEL (1928) s'est spécialement attaché à évaluer de façon rigoureuse l'augmentation des dimensions de l'appareil nucléolaire dans les cellules des exsudats développés au cours des cancers de la plèvre ou du péritoine, parce qu'il considère que c'est le critérium le plus sûr de leur nature maligne. Pour cet auteur, elle se traduit souvent par l'augmentation du nombre des nucléoles et elle n'est qu'un des éléments d'une hypertrophie générale de la cellule et du noyau. Il insiste sur le fait que les mensurations doivent porter sur des cellules en coloration vitale, et contrôlées par des frottis colorés. D'après les dimensions des diamètres des ellipsoïdes nucléaires et nucléo-

laires, il calcule le rapport nucléolo-nucléaire $\frac{n}{N}$, qui serait de 0,14 à 0,16 ou même 0,20 pour les cellules de revêtement des séreuses ; tandis que dans les cellules

cancéreuses il est de 0,20 à 0,50, ou exceptionnellement 0,60. Ces données sont confirmées par les recherches de Mac CARTY (1923-1933) qui souligne les difficultés que l'on éprouve à distinguer les cellules des tissus normaux en régénération, des cellules cancéreuses. Par des mesures planimétriques rigoureuses, on peut se con-

vaincre, selon lui, que le rapport $\frac{n}{N}$, évalué en mesurant leurs surfaces est toujours plus élevé dans ces dernières. L'hypertrophie nucléolaire lui apparaît comme un *signe pathognomonique* de la cancérisation cellulaire. C'est un phénomène très précoce, il se montre déjà dans les cellules en état de « cytoplasie secondaire », caractérisant le stade dit précancéreux, où les cellules sont déjà cancéreuses, « en puissance », c'est-à-dire douées des caractères morphologiques de cellules malignes (avec la membrane plus grossière, le cytoplasme plus dense, le noyau plus volumineux, et l'appareil nucléolaire hypertrophié...) sans manifester encore leur nature envahissante vis-à-vis des éléments voisins. Il y aurait donc un intérêt majeur à dépister ces modifications contemporaines, pourrait-on dire, du début de la cancérisation, pour y trouver une indication des interventions précoces. Et, selon Mac CARTY, il faudrait les rechercher avec le même soin, que les parasites dans les lésions inflammatoires.

KARP (1932) sur les cellules des exsudats cancéreux des séreuses reprend les mensurations de QUENSEL. A

l'encontre de cet auteur, il pense que l'hypertrophie est un phénomène spécial au nucléole, et en étroite dépendance du rôle important de cet élément, dans le métabolisme nucléo-plasmatique. Dans l'évaluation des grandeurs respectives des nucléoles, normaux et cancéreux, calculées suivant les diamètres, ses chiffres concordent sensiblement avec ceux de QUENSEL. Mais il se préoccupe beaucoup plus de leurs dimensions absolues, que des rapports existant entre leurs surfaces, à défaut de leurs volumes impossibles à calculer avec une approximation suffisante. Selon lui, la surface d'un noyau de cellule endothéliale de la plèvre est 25 à 100 fois plus grande que celle du nucléole, tandis que dans une cellule cancéreuse, elle n'est que de 4 à 20 fois plus grande que celle du nucléole.

Cette méthode lui a donné des résultats intéressants pour établir le diagnostic d'un hypernéphrome au moyen d'éléments recueillis dans l'urine obtenue par ponction urétérale, et que l'on avait pris pour une hydronéphrose. Avec les sécrétions bronchiques ou gastriques, il n'a pu obtenir aucun résultat. Dans les sarcomes, il trouve que l'hypertrophie nucléolaire est nulle, ce qui semblerait indiquer que les résultats de la méthode de QUENSEL n'ont de valeur que pour les épithéliomas.

Ces données sont encore confirmées dans une étude récente d'une élève de Mac CARTY, Eva HAUMEDER (1933), sur un grand nombre de tumeurs.

Ses résultats concordent assez bien avec ceux des auteurs précédents. Elle attribue une valeur de $\frac{1}{13}$ à

$\frac{1}{45}$ au rapport $\frac{n}{N}$ dans les cellules non malignes, et de $\frac{1}{5}$ à $\frac{1}{17}$ dans les cellules cancéreuses. Mais elle s'atta-

che surtout à évaluer les rapports qui existent d'une part entre les noyaux cancéreux et les non cancéreux (le chiffre étant le même pour les cellules normales, atteintes de processus inflammatoire, ou en prolifération « bénigne ») de cellules provenant d'un même organe, et d'autre part, entre leur nucléole dans les séries des cellules correspondantes « bénignes » et « malignes ». Elle en tire cette conclusion qu'il y a des différences marquées suivant l'organe dont il s'agit, mais que, d'une façon constante, l'augmentation de volume des nucléoles, pour chacun d'eux est toujours plus accentuée que celle des noyaux. Ses graphiques fournissent en outre une donnée intéressante à savoir que les modifications nucléolaires, dans les cellules cancéreuses, sont plus rapides et vraisemblablement aussi plus précoces que celles des noyaux. Et l'idée générale qui se dégage de son travail est que l'augmentation du nucléole est le signe le plus important de la malignité des cellules. Plus récemment encore Mac Carty et William (1936), Guttman et Halpern (1935) ont confirmé ces résultats.

GRYNFELT a essayé de vérifier l'exactitude de ces données sur les cancers malpighiens (1934) en employant une méthode plus simple, pour établir les rapports entre les dimensions du nucléole et celles du noyau. Il a pu se convaincre ainsi que dans l'épithélioma de la lèvre, à évolution épidermoïde, l'augmentation du volume du nucléole n'est que de faible amplitude par rapport à celui des cellules malpighiennes d'allure normale du pourtour de la tumeur ; que dans des spino-cellulaires de la peau le volume du nucléole est proportionnellement plus élevé dans les petits noyaux que dans les noyaux géants, et que dans deux baso-

cellulaires le rapport $\frac{n}{N}$ était inférieur à celui des cellules malpighiennes normales. Il semble donc qu'il faille tenir compte du type morphologique de la cellule cancéreuse, et l'on peut penser que l'hypertrophie nucléolaire est liée à ses aptitudes évolutives et à son degré de différenciation. Ce point de vue est en somme assez voisin de celui de HEIBERG (1921) et de KARP (1930) qui estiment que l'importance de l'appareil nucléolaire, dans le cancer, est en rapport avec l'augmentation ou l'« exagération » du métabolisme de ses cellules.

On peut donc dire, dans une certaine mesure, que le développement de l'appareil nucléolaire est en harmonie avec l'activité du fonctionnement cellulaire. On ne saurait donc, au moins avec les techniques actuelles,

qui ne permettent pas de caractériser la simple hypertrophie fonctionnelle du nucléole, considérer son augmentation de volume comme un indice certain de cancérisation. KARP (1930), qui l'admet pour les épithéliomas, n'a pu la constater sur les sarcomes humains, observation qui est à rapprocher du fait que dans les cultures de tissus in vitro, M. R. LEWIS et W. H. LEWIS (1932) ne trouvent pas de nucléole dans les cellules du sarcome 338 du rat de Walker, et Zweibaum (1932, dans les cellules du sarcome de Rous.

Il faut songer enfin, que les auteurs qui ont étudié l'histogénèse du cancer provoqué, en particulier le cancer du goudron, n'ont pas signalé ces modifications des nucléoles, et que DEELMANN (1923) au cours de ses recherches sur la genèse du cancer du goudron arrive à cette conclusion « que la genèse du cancer s'accomplit sans changement histologique appréciable ».

On pourrait donc dire, en matière de conclusion, que l'hypertrophie du système nucléolaire est un signe important de la cancérisation cellulaire, mais qu'il n'est pas pathognomonique et qu'on en voit aussi bien dans les cancers épithéliaux que dans les conjonctifs ; il est souvent en défaut.

C) *Division indirecte*

La division indirecte — encore appelée mitose, karyocinèse ou cinèse — des cellules cancéreuses a été étudiée d'une façon toute particulière, non seulement parce qu'elle attire l'attention pour les dimensions, par-

fois insolites, et les anomalies de ses figures mais surtout parce que l'on a cru trouver, dans les altérations du complexe chromosomal, qui en est l'élément le plus caractéristique, l'explication de la transformation cancéreuse des cellules.

L'existence de mitoses dans les tissus cancéreux est un fait bien connu depuis les travaux d'ARNOLD (1879), de CORNIL (1880), de HAUSER (1890) de FAVRE-DOMERGUE (1898) de KROMPECHER (1902), etc... Ces auteurs ont été frappés du nombre relativement grand des figures mitotiques et ont voulu établir l'existence d'un rapport étroit entre la fréquence des karyocinèses et l'activité de croissance des tumeurs (CORNIL) ou leur malignité (HAUSER).

Dès 1889, KLEBS avait remarqué que la répartition de la chromatine est souvent inégale dans les cinèses des cellules cancéreuses ; il attribuait à ce fait une importance particulière pour expliquer leurs propriétés biologiques anormales. HANSEMAN (1890-1897), frappé lui aussi par ces mitoses anormales, souvent pluripolaires et asymétriques, attribuait au déficit chromatique de certaines cellules leur inaptitude à la différenciation fonctionnelle, leur « anaplasie », sorte de développement régressif au cours duquel elles acquièrent la propriété histogénétique fondamentale de la cellule cancéreuse qui est « la croissance autonome ».

La notion qui paraît s'imposer, à l'heure actuelle, est celle de l'extrême variabilité de la formule chromo-

somiale des cellules des cancers. C'est ce qui ressort de l'analyse soignée qu'en ont fait HEIBERG et KEMP (1929) dans un épithélioma malpighien de la joue chez l'Homme. A côté de mitoses diploïdes normales de 47 à 48 chromosomes et régulières, ils notent l'existence de nombreuses figures tétraploïdes à 94 ou 96 chromosomes, dont le nombre est parfois supérieur à 100, plus courts et plus massifs que les normaux et souvent groupés alors en figures irrégulières. Inversement, il n'est pas rare de le voir descendre à 23, voisin du nombre haploïde normal de la mitose hétérotypique chez l'homme. Et ce chiffre correspond bien à la réalité des faits et non à une perte de chromosomes au cours de la confection des coupes, puisque KAMP (1930) a retrouvé des dispositions analogues dans les mitoses des cancers de la souris, observés *in vitro*, par transparence des cultures. Ces auteurs font observer que ces mitoses pauvres en chromosomes n'ont rien cependant des mitoses réductionnelles, puisqu'ils n'y trouvent pas les aspects caractéristiques de ces dernières (groupement des chromosomes en tétrades, leur transformation en anneaux, les petites mitoses couplées, etc...).

Les recherches de cytologie expérimentale de HIRSCHFELD et KLEE RAWIDOWICZ (1930) confirment tous ces faits. Dans les cultures du sarcome de JANSEN du rat, ils trouvent les mêmes variabilités d'aspect de la mitose, les mêmes anomalies portant sur l'évolution du processus et sur les oscillations énormes dans le chiffre des chromosomes (sushaploïde, subdiploïde, diploïde,

tétraploïde, polyploïde, etc...). Ils insistent sur les variations de leur forme en général plus massive que dans les mitoses des cellules normales, et sur l'absence des formes caractéristiques de la mitose réductionnelle hétérotypique.

Dans une série d'importants mémoires LEVINE (1931) s'efforce d'établir la formule chromosomiale de nombreuses tumeurs (épithéliomas humains ; sarcome de JANSEN du rat ; cancer du goudron chez la souris). Dans toutes ces tumeurs, il ramène les cellules cancéreuses, suivant la taille, à trois types fondamentaux : 1° cellules cancéreuses de taille normale, avec un nombre de chromosomes sensiblement égal à celui de la mitose diploïde somatique, pouvant parfois descendre à un chiffre voisin de celui de l'haploïde ; 2° les cellules semi-géantes, avec un nombre approximativement tétraploïde ; 3° des cellules géantes avec des nombres de chromosomes allant de 136 à 300 et plus encore. On peut se demander s'il ne s'agit pas ici uniquement d'un cas particulier de la corrélation si remarquable qui existe entre la polyploïdie et le gigantisme cellulaire dont ARTOM (1926) a donné une explication intéressante dans les tumeurs expérimentales de la betterave.

Dans toutes ces grandes cellules, les fuseaux sont souvent irréguliers, bi-, tri-, ou tétrapolaires, probablement par division de centrosome dans une cellule qui ne se divise pas, comme l'avait vu BOVERI (1914). L'idée intéressante du beau travail de LEVINE est que

cette polyploïdie est le résultat d'une prolifération chromosomiale indépendante de l'organisation nucléaire et de la formation du fuseau. Il s'agit de divisions qui représentent le premier stade de la désintégration des chromosomes et de leur diffusion finale dans le cytoplasme.

ANDRES (1932), dans un baso-cellulaire de la peau, chez l'homme, note toujours les mêmes anomalies des karyocinèses et insiste sur l'atrophie de la figure achromatique, qui serait pour lui particulièrement significative, parce qu'elle est en connexion étroite avec les variations physico-chimiques du cytoplasme. De sorte que si tant est qu'il y ait une mutation des gènes, dans l'origine du cancer, elle exerce d'abord son action sur le colloïde protoplasmique, dont ils modifient les caractères biologiques : d'où il suit que les anomalies de la mitose cancéreuse ne saurait être rendues directement responsables de la cancérisation.

Le travail récent d'ALEXENKO et NATHANSON (1933) procède d'une analyse très soignée des mitoses cancéreuses dans la tumeur de FLEXNER-JOBLING du rat. Il confirme une fois de plus la grande instabilité de la formule chromosomiale de ces cellules et il renferme des déductions intéressantes sur la signification de ces anomalies. Ces auteurs insistent aussi sur les atrophies des formations fusoriales, dont la disparition complète détermine l'arrêt de la mitose. Celle-ci peut donner naissance à des éléments multinucléés, quand elle se

répète dans des cellules qui ne se divisent pas. Plus le nombre des chromosomes est élevé, plus la mitose est anormale. Les variations de ce nombre acquièrent parfois l'amplitude d'une garniture haploïde, ce qui donne les mitoses diploïdes, triploïdes, tétraploïdes, etc...

Cependant, on sait d'ailleurs, depuis les travaux de W. MULLER (1892), de STROBE (1893), de TRAMBUSTI (1897), et de bien d'autres encore, que ces anomalies de la mitose, ne sont pas spéciales au cancer. LACASSAGNE et MONOD (1922), CLUNET, RUBENS DUVAL, après APO-LANT, ont remarqué la fréquence des mitoses anormales dans les cancers en désintégration après l'action des radiations ; REGAUD et BLANC, FAURE-FREMIET et REGAUD, LACASSAGNE, les ont retrouvées dans les tissus normaux irradiés, et FLEMMING, P. et M. BOUIN, REGAUD dans l'évolution normale de certains organes. LACASSAGNE et MONOD ont apporté des documents intéressants.

Il est indiscutable que les variations de l'état physique du milieu influent sur les mitoses, mais, semble-t-il, d'une façon différente et indirecte, en agissant d'abord sur le cytoplasme. Comme l'écrit fort justement BUJARD (1928), « ce sont ces modifications intimes de la structure colloïdale du protoplasme qui conditionnent la structure nucléaire, et le jeu mystérieux des chromosomes n'est qu'une des manifestations visibles d'un ensemble de phénomènes qui, pour la plupart, échappent encore à toute visibilité ». C'est la notion fondamentale qui se dégage de nombreux travaux consacrés

depuis une trentaine d'années à l'étude de la biologie de la division cellulaire.

DALCQ a notamment montré qu'en faisant varier dans des proportions très faibles la composition chimique du milieu, on modifie la perméabilité cellulaire ce qui entraîne des changements dans le degré d'hydratation du cytoplasme, et par suite dans sa viscosité d'où modification de sa tension superficielle. Et c'est ainsi qu'il est arrivé à transformer des mitoses haploïdes en mitoses diploïdes. D'autre part, REISS (1924) a pu vérifier qu'en faisant agir certaines substances qui abaissent la tension superficielle, tel le goudron ajouté dans l'eau de mer où se segmentent des œufs d'oursins, on peut obtenir des irrégularités des figures mitotiques semblables à celles des cellules cancéreuses.

D) Amitose

La division directe est un processus très répandu et qui joue vraisemblablement un rôle important dans l'accroissement des cancers. Mais elle passe souvent inaperçue, parce qu'elle est, suivant la remarque fort juste de P. MASSON (1923), « d'observation beaucoup plus délicate que la mitose, car elle n'est pas accompagnée d'un changement appréciable dans la chromatinité, ni dans la structure nucléaire, et il faut une étude très attentive pour en fixer les divers stades parmi les anomalies nucléaires de cellules cancéreuses ». Depuis longtemps déjà quelques auteurs ont signalé des changements dans la constitution du noyau dans les

cellules des tissus, et des organes normaux au cours de l'amitose. GRYNFELTT a pu les retrouver avec netteté sur les cellules malpighiennes de la muqueuse buccopharyngée du Cobaye, irritée par des substances caustiques, ainsi que dans ces hyperplasies glandulaires de la métrite chronique ou des adénofibromes mammaires chez la femme.

Il en est de même pour les amitoses des cellules des tumeurs malignes, — épithéliomas mammaires, épithélioma végétant de l'ovaire (GRYNFELTT, E. 1933). Ces modifications de la structure du noyau se déroulent suivant un ordre déterminé; elles peuvent servir à définir de véritables « phases de l'amitose », suivant les termes de PACAUT (1909).

Les débuts de l'amitose, la protophase, s'annoncent par une augmentation de volume du nucléole principal. Ce fait a été maintes fois signalé, notamment par PIANÈSE (1896), TRAMBUSTI (1897), HANSEMANN (1890) et surtout NEDJELSKI (1900). Mais de plus, le nucléole change de forme ; il s'étire en biscuit et l'axe suivant lequel s'opère cet étirement fixe déjà l'orientation de l'amitose et le plan suivant lequel s'opérera le clivage du noyau, tout comme dans la karyocinèse la position des centrosomes indique l'orientation future du plan de division de la cellule. WASSERMANN (1929) a souligné l'importance de ce phénomène au début de la division directe. Toutefois, l'hypertrophie du nucléole peut passer inaperçue, car elle se complique parfois (NAVILLE, 1922), d'une pulvérisation de la substance nucléolaire.

Le dispositif chromatique de son côté offre des modifications non moins caractéristiques de la protophase. A ce moment en effet, le réticulum de linine disparaît, ainsi que l'avaient vu NEMLOFF (1903) et PACAUT (1910). On a dit et on a continué d'imprimer que le réticulum était un artefact, créé par les réactifs, et s'il en était ainsi, les observations rapportées ici auraient peu de valeur. Il résulte des recherches très précises de J. MARTENS (1928-1929) que la structure réticulée filamenteuse du noyau est bien réelle, parfois « discernable » sur la cellule vivante, dont une fixation correcte ne modifie pas la structure nucléaire et surtout n'en crée pas de nouvelles. A ce moment-là comme s'ils étaient privés de leur support, les grains chromatiques forment une sorte de précipité, d'une part sur les nucléoles, et d'autre part sur la face interne de la membrane, où ils se disposent en une série ininterrompue parfois, de croûtelles irrégulières. C'est ce que PACAUT (1909) appelle la structure péricaryo-chromatique du noyau. C'est une image que l'on peut rapprocher de d'hyperchromatose marginale, et cela d'autant plus que certains auteurs, comme PACAUT, croient qu'il y aurait à ce moment-là une augmentation appréciable de la masse de chromatine. Ce n'est peut-être qu'une illusion tenant à ce que, loin d'être disséminée dans tout le noyau, elle s'agglutine contre la membrane qui, de ce chef, cerne d'une ligne chromatique très nette le noyau ainsi modifié. En tout cas, l'assimilation de ce processus à l'hyperchromatose n'implique nullement l'idée

qu'il pourrait s'agir de « stigmates de dégénérescence » Car si certains auteurs, tels STROBE (1890), SCHMAUS (1894), LUBARSCH (1895) l'ont considérée comme un phénomène lié à la dégénération du noyau, il en est d'autres comme SCHOTTLANDER (1888) et HANSEMANN (1890) qui attribuaient ces aspects à l'hyperbiose, et y voyaient un processus se rattachant à la mitose.

Dès la protophase, on voit apparaître une encoche formée d'un pli de la membrane sur un des côtés du noyau. Il ne s'agit pas là d'un plissement banal, par rétraction ou corrugation de la masse nucléaire, car il apparaît sur un noyau « en tension », en un point déterminé qui coïncide à peu près exactement avec le plan qui passe par le milieu du nucléole, perpendiculaire à la ligne d'étirement : cette encoche va prendre un grand développement à la phase suivante.

C'est alors la mésophase. Le nucléole étiré se divise en deux nucléoles-fils. Ils sont souvent réunis l'un à l'autre par un filament colorable et cet ensemble constitue ce que P. VIGIER (1900) appelle la figure en haltère retrouvée par WERNER (1903), par NAVILLE (1922) et dont l'existence a été signalée à plusieurs reprises dans les cellules cancéreuses (GRYNFELTT).

La simple encoche de la membrane se transforme en un sillon de plus en plus profond, qui fait le tour du noyau et qui est formé par une invagination de la membrane. Il est souvent très étroit, et ses deux lèvres s'adossent sans toutefois se fusionner en un épéron mas-

sif, comme l'a bien décrit PACAUT, qui compare ce resserrement de la membrane au mouvement qui détermine la fermeture d'un diaphragme d'iris. Quelquefois le sillon est unilatéral, et il s'enfonce jusqu'à atteindre le côté opposé du noyau. Dans tous les cas le plan suivant lequel se fait l'invagination de la membrane est perpendiculaire à l'axe de division du nucléole, et passe, à peu près, par le milieu de l'intervalle qui sépare les nucléoles-fils ; de sorte que, lorsque le noyau sera scindé, chacun des noyaux-fils possédera un des fragments du nucléole primitif.

L'achèvement de la stricture et la séparation des deux fragments nucléaires, qui ne sont pas toujours égaux, caractérisent la télécopphase, au cours de laquelle on voit réapparaître très rapidement le réseau nucléaire, pendant que la chromatine reprend son aspect habituel, en petits grumeaux, répartis sur ses filaments dans toute la masse du noyau.

Dans les cancers très prolifératifs, il n'est pas rare de voir les noyaux-fils conserver leur structure péri-caryochromatique. Cet aspect caractérise une nouvelle protopphase, que confirme souvent l'apparition de l'encoche « équatoriale ». Autrement dit, le noyau-fils en question va se diviser par un processus identique à celui qui lui a donné naissance.

Les noyaux néoformés, parfois gênés dans leurs mouvements, restent accolés l'un à l'autre et donnent l'image habituelle des « noyaux géminés ». Leurs nucléoles

sont souvent assez voisins de la surface de contact des noyaux-fils à laquelle ils sont parfois rattachés par un filament assez bien coloré qui n'est autre chose que le vestige du filament de la figure en haltère sectionné par la stricture du noyau.

Il n'est pas rare d'observer des images d'une interprétation plus difficile. Ce sont par exemple, celles où l'on voit un noyau, au contour nettement délimité, présentant deux anses polaires de chromatine. On peut les résoudre en filaments qui rappellent de fins chromosomes, très serrés : on peut rapprocher ces dispositions soit de la figure classique de l'haplomitose de certains protistes ainsi que l'a indiqué HARANT (1930) et les figures qu'il en donne font penser aussi à certaines « mitoses sous membrane », de NAVILLE (1922). D'autrefois, ainsi que d'autres auteurs l'ont signalé, les nucléoles renferment un petit corpuscule sidérophile.

Dans les cellules normales, on a décrit des processus de division cellulaire considérés comme des mitoses atypiques, en général simplifiées, et que certains interprètent comme des formes de passage entre les cinèses et les acinèses. Depuis longtemps BUSCALIONI (1896) les avait soigneusement décrites dans les cellules végétales ; d'autre part, R. HERTWIG et KLEMENSIEWICZ avaient fait connaître chez les protistes des mitoses primitives « dépourvues de centres, de fuseaux ou de plaques équatoriales et BELAR, les « kryptomitoses » ou mitoses sous membrane qui, suivant REICHENOW (1927), donnent l'impression d'amitoses. On pourrait en rap-

procher les mitoses sans asters ni centrosomes de STROUGH (1931) dans l'embryon du poulet.

En regard de ces formes simplifiées de la mitose, on peut placer les « amitoses compliquées » dans lesquelles on voit apparaître les centres cellulaires. Bien qu'en règle générale ils fassent défaut dans l'amitose, (M. HEIDENHAIN, 1907) leur présence y a été maintes fois signalée par MEVES (1895-1891), BALLOWICZ (1900), NOMIKOFF (1908-1910), BAST (1921), MACKLIN (1925), etc.. Dans les cellules des cancers, on a décrit des faits du même ordre. TRAMBUSTI (1897) a vu dans les sarcomes des amitoses compliquées par la présence de la sphère, qui va ensuite se loger dans les encoches des noyaux. Et les mitoses simplifiées, plus souvent observées, sont connues par les travaux de PIANÈSE (1896) dans les épithéliomes, où elles ont été considérées comme des formes de transition entre la caryocinèse et les divisions directes ; par les descriptions de ANDRES (1932) où il s'agit de mitoses atypiques par atrophie de la sphère, ou même par disparition totale de la figure achromatique ALEXEBKO et NATHANSON (1930). KROMPECHER (1902) d'ailleurs, ayant constaté, dans des ostéo-sarcomes, des sarcomes fibroblastiques et des épithéliomes, que des noyaux nés de divisions karyocinétiques peuvent se diviser amitotiquement, fut ramené à conclure que les deux processus ne sont pas foncièrement différents, d'autant plus qu'on les rencontre parfois simultanément sur les divers noyaux d'une même cellule.

Dans les cancers doués d'un grand pouvoir de prolifération, il n'est pas rare de trouver des amitoses très nombreuses, alors que les karyocinèses font totalement défaut, ou à peu près. Aussi les anatomo-pathologistes admettent-ils couramment, (on pourrait dire classiquement, puisque c'est l'opinion exprimée dans les traités de PODWYSOZKI (1894, de BRAULT (1901), de CHANTEMESSE et PODWYSOZKY (1894), de MENETRIER (1901-1926), de ERNST (1915), de BORST (1923), de P. MASSON (1923), de ROUSSY, LEROUX et OBERLING (1929) — que la division directe assure, dans certains cas, la prolifération des éléments néoplasiques. Et comme il s'agit en général de tumeurs à croissance rapide, on voit que se trouve ainsi une fois de plus confirmée l'opinion formulée depuis longtemps par BALBIANI, HENNEGUY (1896), A. SABATIER (1897) et par CHILD (1907) que l'amitose s'avère comme un « processus supérieur en rapidité et en quantité à la caryocinèse à laquelle il peut être inférieur en qualité et en perfection » (A. SABATIER).

CONCLUSIONS

De l'ensemble des faits actuellement connus de la cyto-morphologie des éléments des tumeurs malignes, on doit conclure, semble-t-il, avec la plupart des auteurs classiques, qu'on ne connaît encore aucune structure qui soit réellement spécifique du cancer.

Il semble donc, dès l'abord, que l'étude cytologique

des cellules suspectes ne peut fournir les bases d'un diagnostic de malignité certaine.

Cette étude a cependant mis en valeur un certain nombre de caractères, tels que les anomalies de structure des noyaux, des nucléoles, les irrégularités de la forme et des dimensions du corps cellulaire lui-même, etc. tous caractères, — qui, considérés dans leur ensemble, témoignent en faveur d'une malignité très probable des éléments, — en l'absence du seul signe de certitude, « l'adaptation de la cellule à la croissance infiltrante et destructive ». (BORST).

D'autre part, le cyto-diagnostic est souvent fort simple et fort concluant. L'examen des prélèvements montre parfois l'aspect caractéristique d'éléments particuliers qui n'ont qu'une raison pathologique et même cancéreuse de se trouver dans l'organe qui a été ponctionné. Nous voulons dire par exemple des cellules épithéliales ou glandulaires dans un ganglion ou dans un os.

En définitive, la pratique montre que ces caractères histophysiologiques des éléments cancéreux sont cependant suffisants pour que le cytodiagnostic du cancer soit très généralement possible.

Les chapitres qui suivent vont le démontrer.

CHAPITRE II.

LES TECHNIQUES DU CYTODIAGNOSTIC

Deux étapes sont à considérer :

1°) LE PRELEVEMENT.

2°) LA PREPARATION, comprenant elle-même :

A) *L'Étalement,*

B) *La Fixation,*

C) *La Coloration, le montage et la conservation.*

I. — LE PRÉLÈVEMENT

Le prélèvement est dans la plupart des cas aisé. Il est de plus, facilement accepté par les malades ; c'est ce qui confère à la méthode une valeur pratique considérable, dont on doit tenir compte, et qui cependant n'est pas la seule.

Différents cas doivent être envisagés

A) *Prélèvement des liquides existant normalement et prélèvement des épanchements néoformés et nettement secondaires au processus néoplasique dont on doit identifier la nature.*

Il suffit de recueillir ces liquides. En effet, ils peuvent être recueillis :

1°) *Directement :*

Crachats

Urines

Liquide spermatique.

2°) *Par ponction :*

Liquide céphalo-rachidien
Epanchements pleuraux
Epanchements péritonéaux
Liquides d'hydrocèle
Liquides articulaires.

3°) *Par tubage :*

Liquide gastrique
Liquide duodénal.

B) *Prélèvement d'une tumeur solide.*

a) La tumeur est superficielle

On peut utiliser différentes méthodes :

1°) *Le grattage :* il est effectué à l'aide d'un instrument tranchant ordinaire ou mieux d'une curette. Cette technique est indiquée pour toutes les tumeurs superficielles ulcérées, directement abordables, pour les tumeurs à point de départ profond ayant envahi secondairement les téguments et plus particulièrement cette technique doit être utilisée pour le diagnostic des tumeurs du col utérin.

Enfin, le grattage peut aussi être utilisé dans le cas de diagnostic extemporané, d'une tumeur profonde qu'une manœuvre chirurgicale vient de rendre immédiatement abordable (les tumeurs du sein par ex.).

2°) *La ponction :* La ponction de la masse tumorale telle que nous la pratiquons n'a pour but que de rame-

ner de petites particules pratiquement insignifiantes, mais qui sont toujours suffisantes pour l'examen cytologique. Ce qui est très différent des méthodes préconisées récemment (1937) par Jean PERRIN et WUHRMANN en particulier. Ces auteurs cherchant à faire une biopsie-ponction s'ingénient à retirer toujours un fragment tissulaire suffisant pour l'inclusion, ce qui n'est, croyons-nous, pas toujours réalisable, nous ne voulons citer pour exemple que le cas de tumeurs osseuses ou de tumeurs secondairement calcifiées.

La ponction peut être faite à l'aiguille ou au trocart.

a) à l'aiguille

D'une façon générale, on peut utiliser n'importe quelle aiguille. Martin et Ellis, Ferguson, Stewart utilisent d'une façon systématique l'aiguille fine dite capillaire. Cependant, nous pensons que suivant la tumeur considérée, un choix judicieux doit être fait.

En particulier, pour les tumeurs dures et fibreuses, il convient de prendre une aiguille à large calibre, telle que les aiguilles dites « vétérinaires » ou mieux l'aiguille de Küss.

b) au trocart

Certains auteurs, Goeller (1920), Guthrie, Mixter, Forkner, utilisaient toujours le trocart pour leurs prélèvements. Il semble qu'actuellement cet usage soit moins fréquent. La ponction au trocart ne devrait être





Trocart à filetage hélicoïdal du Dr. Etienne Cohen-Solal
(Modèle déposé à Alger le 15 mai 1939 sous le n° 1.414)

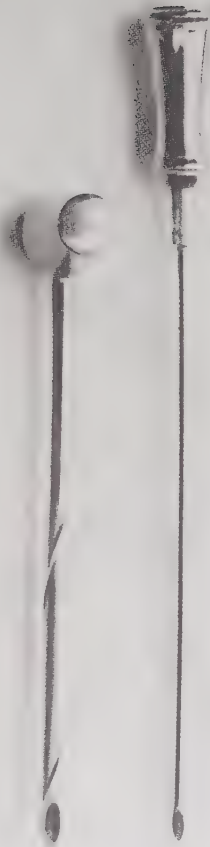
L'instrument est représenté grandeur naturelle)
vu de face.

(Cet instrument a été réalisé avec le concours
technique de M. Rouillard, orthopédiste - Alger)

Trocart à filetage hélicoïdal du Dr. Etienne Cohen-Solal
(Modèle déposé à Alger le 15 mai 1939 sous le n° 1.414)

L'instrument est représenté grandeur naturelle)
vu de profil

A noter : les rapports du biseau et du filetage



actuellement que pour les tumeurs dures, les tumeurs des os, et les prélèvements de moelle osseuse.

On utilise alors le trocart Mallarmé à ponctions stériles.

Pour certaines tumeurs osseuses, et même pour certains sternums, on éprouve une difficulté réelle à pénétrer avec ce trocart. Nous présentons ici un trocart spécial que nous avons fait construire particulièrement destiné à cet usage.

DESCRIPTION DU TROCARD

(à filetage hélicoïdal du Docteur Etienne COHEN SOLAL
déposé à Alger le 15 mai 1939 sous le n° 1.414)

Le trocart est formé de deux parties : l'aiguille creuse et le mandrin.

L'aiguille proprement dite comprend : la portion pénétrante, biseautée, de longueur différente et de calibre également variable comme l'indiquent les clichés ci-contre ; la portion épaissie, dont l'extrémité est adaptable à l'embout de n'importe quelle seringue et sur laquelle est taillée en croix une lame métallique de forme appropriée, permettant aux doigts un appui convenable lors de la ponction.

Tout le long de l'aiguille court un filetage tranchant, hélicoïdal ayant un pas extrêmement lâche, et venant se terminer très exactement à la pointe du biseau.

Le mandrin comprend lui aussi deux parties : l'une régulière, effilée, adaptée au corps et au biseau de l'aiguille. L'extrémité opposée est plus volumineuse et forme une sorte de manche dont la surface, assez étalée, permet l'appui de la paume de la main.

En résumé, notre trocart ressemble beaucoup à celui de Mallarmé, cependant il en diffère par son filetage, ce qui confère une technique particulière d'emploi.

De plus, aiguille et lame horizontale sont taillées dans la même pièce.

Mode d'emploi

L'usage du trocart ne diffère pas beaucoup de celui des trocars classiques. Il suffit seulement, lors de la piqure, d'imprimer à l'instrument un léger mouvement de rotation qui permet une perforation extrêmement facile des plans résistants et osseux en particulier. Une simple rotation d'un demi-tour autour de l'axe de l'aiguille permet de l'enfoncer de deux centimètres au moins. D'ailleurs, ce mouvement est quelquefois machinalement fait pour une ponction avec un trocart ordinaire.

Pour retirer l'instrument, il suffit d'effectuer une simple rotation en sens inverse.

3°) *l'apposition*

La technique d'apposition de la tumeur, ou d'un fragment de tumeur ne peut être envisagé que dans les cas de lésions superficielles, directement abordables mais plus généralement cette technique peut être utilisée pour le cytodiagnostics sur pièces opératoires.

b) *La tumeur est profonde.*

Seule la ponction peut être utilisée. Elle doit être faite avec prudence, utilisant un certain nombre de repères particuliers à envisager avec chacun des différents cas étudiés (cf. chapitre III, les résultats).

II. — *La préparation*

Suivant que le prélèvement est un liquide ou le produit de ponction d'une tumeur solide, l'ordre de l'étalement et de la fixation est variable.

(A) ÉTALEMENT ET FIXATION

(1) *Le prélèvement est un liquide*

La fixation doit être alors immédiatement réalisée ; le prélèvement est directement reçu dans un liquide fixateur banal.

Ces liquides sont nombreux :

Il peut s'agir :
d'alcool absolu ;

de formol à 10 p. 100, salé isotonique ;
de liquide de Bouin ;
de liquide de Zenker ;
de liquide de Helly ;
d'acide osmique à 1/100 ;
de liquide de Flemming ou d'Hermann, par exemple ;
de liquide de Foot :

$$\left. \begin{array}{l} \text{(formol à 10/100)} \\ \text{(alcool à 95°)} \end{array} \right\} \text{ââ}$$

Ils ont tous une valeur sensiblement égale, mais ils ne peuvent pas être indifféremment utilisés.

Tous ces fixateurs flocculent les albumines contenues dans les liquides prélevés.

Seul le formol à 10 p. 100 salé isotonique les floccule au minimum, il ne donne qu'un léger louche peu important et peu gênant pour la coloration.

C'est lui qu'il convient d'employer le plus souvent.

Le prélèvement effectué, les liquides sont intimement mélangés, par quelques mouvements alternés du récipient qui les contient.

La centrifugation du liquide peut être alors d'emblée commencée, il convient de la pratiquer à très grande vitesse (6 000 tours minute), elle sera prolongée différemment suivant la richesse du liquide prélevé en éléments cellulaires.

Le culot obtenu, deux méthodes peuvent être adop-

tées. De son abondance dépendent rigoureusement les indications de ces méthodes.

Si le culot est de faible importance, on ne peut se contenter que de son étalement direct, la fixation des éléments figurés ayant été déjà pratiquée.

Si le culot est plus important, on peut utiliser la méthode d'inclusion du culot dans la paraffine (technique de Mandlebaum-Morin).

Cette technique s'applique aux liquides d'épanchement pleural et péritonéal, aux crachats, quand on soupçonne un cancer intra-pulmonaire, aux liquides de lavage dans les cancers de l'estomac, enfin aux urines pour dépister un néoplasme du rein ou de la vessie.

Technique. — (Nous donnons in extenso la description de l'auteur).

« I. — Le liquide, après sa cueillette, quelle que
« soit son origine, plèvre, péritoine, crachats ou urines)
« est immédiatement jeté dans du liquide de Bouin,
« pour fixer les cellules.

« II. — Environ une heure après, (car la fixation est
« déjà suffisante) on centrifuge à une grande vitesse
« pendant 20 minutes en ayant soin de se servir de
« tubes pointus dont la paroi aura été préalablement
« enduite d'une couche d'huile de paraffine pour faci-
« liter le décollement du culot, la grosseur de celui-ci
« est variable suivant la provenance et la quantité du
« liquide.

« II. — Après la centrifugation, on décolle le culot
« et on pousse la fixation pendant trois ou quatre heures.
« res.

« IV. — Déshydratation dans trois bains d'alcool à
« 100 p. 100 deux heures chacun.

« V. — Toluène, quatre bains de 1 heure 1/2 chacun.

« VI. — Paraffine toute la nuit.

« VII. — Confection de coupes suivant les techniques
« habituelles, en ayant soin de prendre des coupes à
« divers endroits du ruban.

« VIII. — Coloration. — Nous conseillons, le trichrome au bleu (de Masson, ou de Mallory).

« L'auteur fait lui-même le jugement de sa méthode :

« A) La technique est déjà préconisée.

« Monsieur Langeron signale dans son traité, « Précis de Microscopie », la centrifugation des liquides
« d'épanchements pour le cytodagnostic, mais il n'est
« nullement question de l'inclusion dans la paraffine
« du culot de centrifugation pour en faire des coupes
« histologiques. Il se contente d'étaler sur lame le liquide centrifugé, et il colore au bleu de toluidine
« phéniqué. Nous avons suivi au début cette méthode.
« D'après l'expérience que nous en avons nous ne
« croyons pas qu'il soit possible d'obtenir par la technique de l'étalement sur lame, des préparations comparables à celles que nous fournissons dans ce travail.

« ce qui permet de faire un diagnostic précis de la
« nature, de la provenance et de la variété cellulaire
« du cancer.

« Monsieur Langeron signale aussi, dans son Précis»,
« l'inclusion à la paraffine des œufs de parasites, mais
« ceci est loin des liquides pleuraux et péritonéaux,
« des crachats et des urines.

« La technique des capsules de gélatine (Mayer) et
« celle au blanc d'œuf de Belar nous paraissent trop
« compliquées pour s'y arrêter.

« Si nous sommes disposés à concéder la priorité de
« cette technique aux histologistes français dont on
« nous fera connaître les travaux sur ce sujet, nous
« ne pouvons cependant pas comprendre pourquoi elle
« est si peu employée.

« En effet, nous avons relevé la bibliographie des
« cancers de la plèvre et du poumon rapportés depuis
« deux ans dans divers périodiques français et nous
« ne trouvons cette technique signalée *nulle* part.

« Nous ne prétendons pas qu'on ne peut faire un
« diagnostic d'épithélioma de la plèvre ou du poumon
« sans emploi de cette technique, mais nous croyons
« que tout pathologiste saura apprécier la valeur com-
« parée des deux méthodes. Dans l'une, après éta-
« lement sur lame et coloration au bleu de toluidine, du
« culot centrifugé on cherche des cellules néoplasiques,
« qui, suivant les cas, peuvent être ou non en karyo-
« cinèse. Et sur ces étalements, on répond cancer sans

« préciser ni le point de départ, ni la variété histologique.

« Dans l'autre, au contraire, nous possédons de vraies coupes histologiques sur lesquelles il est facile de poser un diagnostic précis de l'origine et de la variété histologique de la tumeur,

« B) La technique est longue.

« Le résultat d'un tel examen se donne dans les 24 heures. Tous nos rapports ont été donnés le lendemain.

« Quels sont maintenant les avantages de la technique anatomo-pathologique ?

« Ils sont nombreux :

« a) La sûreté et la précision d'un diagnostic précoce.

« b) La facilité de faire des coupes en tous sens jusqu'à épuisement du bloc pour dépister le néoplasme. (Exemple des urines dans le cancer du rein).

« c) La possibilité de varier les colorations pour préciser le diagnostic v.g. le mucicarmine, etc...

« d) La conservation des coupes comme documents, de la même façon que les pièces histologiques courantes, car, nous le répétons de nouveau, nous avons entre les mains, une vraie biopsie.

« e) Elle rendra de réels services avant la bronchoscopie pour préciser un néoplasme.

« Disons en terminant que nous avons appliqué la technique comme moyen de contrôle sur des liquides de provenance diverse, tels que : liquide de pleurésie, séro-fibrineuse et purulente, crachats de différentes infections de l'appareil respiratoire, liquide gastrique, liquide d'ascite. »

Telle est la méthode préconisée par Edouard MORIN. On ne saurait nier son importance. Nous l'avons souvent pratiquée avec succès.

Nous devons dire que cette même technique a été décrite pour la première fois par MANDELBAUM en 1917.

Cependant certains points de technique n'ont pas été discutés par l'auteur.

Le liquide de Bouin, excellent fixateur, ne paraît pas très favorable dans le cas particulier, car il floccule au maximum et même en totalité les albumines du liquide qui, évidemment, vont dans le culot de centrifugation et en constituent la majeure partie. Ce qui donne certes, un culot abondant mais relativement peu riche en cellules. C'est croyons-nous, pour cette raison que MORIN peut toujours inclure le culot.

Il en est de même pour la plupart des autres fixateurs.

A l'opposé, le formol à 10 p. 100 salé isotonique que nous recommandons est un excellent fixateur aussi, toujours suffisant, permettant toutes les colorations courantes et possédant l'excellente propriété de ne flocculer pratiquement pas les albumines.

Dans ces conditions, une centrifugation très longue

et très rapide (6.000 tours-minute) ne donne pas dans tous les cas un culot suffisant pour être inclus (cf. chapitre III, Ascites, tumeurs gastriques, tumeurs du système nerveux central).

Lorsque le culot est suffisant ; nous pratiquons volontiers l'inclusion. Pour ce faire, nous n'introduisons pas de corps gras tel que l'huile de paraffine pour décoller le produit de la centrifugation.

Le culot obtenu, le liquide surnageant est vidé du tube, et c'est dans le tube lui-même que les différents alcools déshydratants sont placés, le culot n'étant jamais touché. Le dernier bain d'alcool absolu suffisant, nous faisons suivre respectivement xylol phéniqué et xylol pur. Dans tous les cas, le culot se retracte de lui-même et se décolle *très facilement* des parois du tube. Il est alors sectionné en deux suivant son milieu, une moitié est incluse à plat, l'autre sur le côté, de façon à avoir à la coupe les deux orientations et de pouvoir étudier les différentes strates de la centrifugation (comme le recommande MANDELBAUM).

Nous avons, par cette méthode, obtenu d'excellents résultats.

Cependant, nous pouvons dire que dans plusieurs cas, l'étalement simple nous a permis de faire un diagnostic précis (cf. Chapitre III, Ascites : Observations I, II, III, IV). (*Tumeurs pulmonaires* : expectoration, observation I).

Enfin, faisons remarquer que sur l'étalement simple

du culot de centrifugation, toutes les techniques de coloration peuvent être utilisées.

En 1923, BARJON et REGAUD ont décrit aux séances de la Société de Biologie des 14 et 18 novembre, un « nouveau procédé pour l'étude histologique du sang et généralement de tous les liquides tenant en suspension les éléments anatomiques naturellement ou artificiellement dissociés ». Méthode appelée « le collodionnage des cellules ».

Nous reproduisons ci-dessous la description intégrale des auteurs.

« Pour exposer le procédé technique, nous choisirons comme exemple le sang.

« Ce procédé comporte plusieurs temps successifs.

« 1^{er} temps. — *Fixation*. — Le sang, aspiré avec une « pipette effilée, est transporté rapidement dans le « liquide fixateur choisi. Ce fixateur doit, autant que « faire se peut, ne pas précipiter les albumines du « plasma. La solution aqueuse à 1 pour 100 d'acide « osmique, préconisée depuis très longtemps, donne « d'excellents résultats. Il faut employer au moins 5 « cm³ de solution osmique pour une petite goutte de « sang. On agite vivement le mélange, par exemple « en y soufflant de l'air avec une pipette. Cinq à dix « minutes suffisent pour une bonne fixation des globules.

2^e temps. — *Première sédimentation*. — Le mélange « de sang et de liquide fixateur est étendu d'une quan-

« tité suffisante d'eau salée au titre physiologique. Le
« tout est ensuite versé dans un tube de centrifugeuse
« et centrifugé.

« 3° temps. — *Lavage*. — Le premier sédiment est
« débarassé du liquide fixateur par décantation. On
« remplace le liquide par de l'eau distillée, dans la-
« quelle on émulsionne de nouveau le sédiment.

« 4° temps. — *Deuxième sédimentation*. — Une deu-
« xième centrifugation donne un deuxième sédiment
« qu'on débarrasse, par décantation, de la plus grande
« partie de l'eau de lavage. On laisse dans le tube
« quelques gouttes de cette dernière.

« 5° temps. — *Déshydratation*. — On fait alors tom-
« ber dans le tube, goutte à goutte, sur le sédiment
« qu'on agite constamment, de l'alcool absolu. L'alcool
« se mélange à l'eau et au sédiment, et les globules
« sont peu à peu déshydratés. Quand on a versé 5 à 6
« cm³ d'alcool absolu, on ajoute en une seule fois
« partie égale d'éther ordinaire anhydre, et on agite
« une dernière fois.

« 6° temps. — *Troisième sédimentation*, par centri-
« fugation.

« 7° temps. — *Collodionnage*. — Après avoir décanté
« le mélange d'alcool et d'éther, on ajoute au sédiment
« une certaine quantité (variable suivant l'importance
« du sédiment) d'une solution à 10 p. 100 de collodion

« officinal non riciné dans un mélange à parties égales
« d'alcool et d'éther anhydres. On émulsionne aussi
« finement que possible le sédiment dans la solution
« de collodion.

« 8° temps. — *Etalement et pelliculation du liquide.*
« Il ne reste plus qu'à aspirer dans une pipette sèche
« le liquide collodionné et à déposer une goutte de ce
« liquide sur autant de lames porte-objets très propres
« qu'on veut obtenir de préparations.

« La goutte s'étend circulairement. Sans laisser sé-
« cher le collodion, on porte tout de suite les prépara-
« tions d'abord dans de l'alcool à 80°, puis dans d'
« l'alcool à 70°, enfin dans l'eau.

« L'alcool à 80° a précipité le collodion sous forme
« d'une pellicule très mince et très adhérente, qui en-
« globe les éléments anatomiques.

« Les préparations peuvent dès lors être manipulées
« de la même manière que de fines coupes collées sur
« porte-objets. On peut les colorer par un grand nom-
« bre de méthodes diverses. Il faut éviter seulement
« l'emploi de matières colorantes qui teignent énergi-
« quement le collodion précipité, et des liquides qui le
« dissolvent.

« Les préparations ne doivent pas être desséchées.
« Mais on peut conserver très longtemps intacts les
« éléments anatomiques sédimentés, dans du collo-
« dion à 10 %, contenu dans de petits tubes de verre
« bouchés au caoutchouc.

« Cette méthode est très simple, et son exécution ne
« demande que quelques minutes. Pour le sang, elle
« ne remplace pas le procédé classique de l'étalement
« sur verre avec dessiccation rapide, procédé qui four-
« nit des préparations suffisantes pour un diagnostic
« hématologique ou pour la numération des variétés
« de leucocytes. Mais au point de vue histologique pur,
« lorsqu'il s'agit de conserver la forme, les dimensions
« et la structure des globules, notre méthode est bien
« supérieure.

« Cette méthode est applicable non seulement au
« sang, mais encore aux liquides tenant naturellement
« en suspension des éléments anatomiques (sérosités
« diverses, urines, sperme, etc...), et aux liquides te-
« nant en suspension des éléments dissociés artificiel-
« lement. A ce dernier titre, c'est une méthode histolo-
« gique d'intérêt général ; elle rend très facile la pré-
« paration à l'état persistant d'éléments anatomiques
« dissociés qu'il était jusqu'ici très difficile de conser-
« ver.

*Note complémentaire sur la méthode
de collodionnage des éléments anatomiques dissociés*

« *Modifications techniques.* — Le procédé, tel que
« nous l'avons décrit dans notre première note, peut
« être simplifié par la suppression d'une ou même de
« deux centrifugations (sur trois). Les modifications
« sont les suivantes :

« *Premier temps : fixation.* — On effectue cette

« opération dans le tube même de la centrifugeuse ;
« on achève ensuite de remplir le tube avec de l'eau.

« *Deuxième temps : première sédimentation.* — A
« défaut d'une centrifugeuse, on laisse la sédimen-
« tation s'effectuer spontanément.

« *Troisième temps : lavage.*

« *Quatrième temps : deuxième sédimentation.*

« Ces deux opérations peuvent être supprimées sans
« inconvénient, lorsqu'on a employé comme fixateur
« l'acide osmique à 1 % ou le formol.

« *Sixième temps : troisième sédimentation.*

« *Septième temps : collodionnage.* — Au lieu de
« centrifuger le mélange d'alcool et d'éther (pour le
« décanter ensuite, et le remplacer par un nouveau
« mélange collodionné), on peut ajouter directement
« au premier mélange d'alcool et d'éther environ 10 %
« de collodion pur, puis agiter et opérer la pellicu-
« lation.

« Après avoir coloré les préparations, on peut les
« deshydrater par l'alcool absolu chloroformé à 10 %
« (qui ne dissout pas le collodion) et les monter dans
« le baume du Canada.

« *Résultats. Sang.* — Pour l'étude des globules rouges
« des amammaliens, nous avons trouvé que le procé-
« ré du collodionnage est supérieur à tout autre.

« Les globules rouges des mammifères se présentent

« sous un aspect différent et moins agréable à voir que
« celui auquel nous ont habitués les préparations de
« sang étalé. Cet aspect est d'ailleurs plus conforme
« à la réalité. Lorsque la préparation des globules n'est
« pas homogène et qu'il y a des amas, cela tient à ce
« qu'on a agité insuffisamment les liquides pendant les
« opérations successives. Les globules rouges se pré-
« sentent dans toutes les positions ; ils ont les mêmes
« formes que dans le sang frais ; à cet égard, nous
« sommes disposés à adopter la manière de voir de
« Weidenreich, d'après qui la forme des globules rou-
« ges frais n'est pas toujours celle de disques bicon-
« caves, mais très fréquemment (presque toujours,
« dit-il) celle de sphères déprimées en un point (ca-
« lottes).

« Les déformations pathologiques (chlorose, maladie
« de Biermer, etc...) des globules sont très fidèlement
« conservées par la méthode du collodionnage, ce qui
« est loin d'être le cas avec la méthode de l'étalement.

« Ainsi que nombre d'observateurs avisés l'ont fait
« observer, l'étalement et la dessiccation donnent des
« résultats presque toujours mauvais, quelquefois mê-
« me lamentables (cela dépend de l'habileté de l'opé-
« rateur) en ce qui concerne la forme et la structure
« fine des leucocytes. Nous avons pu notamment nous
« convaincre et démontrer que des lymphocytes, con-
« venablement aplatis par cette méthode, peuvent si-
« muler à s'y méprendre les grands mononucléaires.
« Entre un globe blanc vivant et un globe blanc

« étalé et desséché, il y a la même différence qu'entre
« un sphère et un gâteau plat circulaire — quand la
« cellule n'a pas éclaté pendant l'opération, ce qui
« arrive, et a donné lieu parfois à de grosses erreurs.
« Toutefois, lorsqu'il s'agit de colorer les granulations
« des leucocytes à noyaux polymorphes et de dénombrer
« facilement les variétés de ces derniers, l'étalement
« et la dessiccation sont avantageux précisément parce
« que l'aplatissement du leucocyte sépare artificielle-
« ment les granulations, et les met en évidence.

« *Autres éléments anatomiques en suspension dans*
« *divers liquides.* — Pour les éléments anatomiques
« épanchements des séreuses, du liquide d'oedème,
« des urines et du sperme, le collodionnage (d'après
« notre expérience) donnent des résultats de beaucoup
« supérieurs à ceux de l'étalement suivi de dessiccation.

« Pour le lait et le colostrum, les résultats sont
« mauvais, parce que l'alcool et l'éther dissolvent les
« graisses, et que le squelette albuminoïde des élé-
« ments quoique fixé, s'effondre.

« Ajoutons que cette méthode permet aux histologis-
« tes de préparer facilement des cellules quelconques,
« dissociées et suspendues dans un sérum artificiel, et
« aux zoologistes de conserver commodément les ani-
« malcules microscopiques de toutes sortes.

« (Laboratoire d'Histologie de la Faculté de Méde-
« cine de Lyon).

Cette méthode paraît intéressante, mais sa complexité la rend difficilement utilisable en pratique courante.

En 1928, QUENSEL a préconisé la technique de coloration supravitale, technique adoptée par ZADEK et KARP.

La méthode de Quensel (supravitale).

Elle est simple, elle consiste en une coloration supravitale, d'après laquelle sont traités les liquides sédimentés obtenus soit par ponction des épanchements, soit par obtention des sécrétions, soit enfin par la ponction tumorale directe.

A. une goutte du sédiment, on ajoute une goutte d'une solution de bleu de méthylène. On mélange bien par de lentes inclinaisons du porte-objet les deux gouttes et l'on couvre avec un grand couvre-objet dont les bords sont enduits de vaseline afin d'empêcher la dessiccation.

Les avantages de cette méthode sont dans l'obtention élective des nucléoles du noyau avec sa membrane et de sa structure chromatique. La vacuolisation du protoplasme et du noyau sont par cette méthode parfaitement visibles.

Enfin, d'autres colorations électives au Rouge neutre et au vert Janus B peuvent être employées utilement.

B. — *Le prélèvement est le produit obtenu par ponction, grattage, apposition d'une tumeur solide.*

L'étalement précède toujours la fixation.

Pratique de l'étalement.

La goutte tissulaire obtenue est simplement étalée sur lame porte-objet, à l'aide d'une autre lame tel qu'on le fait couramment pour du sang par exemple.

Nous préférons pratiquer cet étalement délicatement à l'aide de l'aiguille même qui nous a servi à la ponction, en ayant soin d'obtenir des épaisseurs variables sur le frottis.

CARNOT et LAVERGNE ont récemment (juillet 1938) décrit à la Société de Biologie de Paris une technique personnelle d'obtention de frottis épais à l'aide d'une lamelle pourvue d'un évidement de 30 microns environ. Ces auteurs ont remarqué et ont été frappés par la différence de structure des cellules sur frottis minces desséchés et sur coupes. Le noyau des cellules tumorales, disent les auteurs, avait notamment un diamètre deux fois plus grand sur les frottis que sur les coupes.

Afin d'éviter ces inconvénients, CARNOT et LAVERGNE préconisent leur méthode des frottis épais avec fixation immédiate avant dessiccation.

Fixation de l'étalement.

En effet, la chose est absolue, pour obtenir de bonnes colorations.

La fixation du frottis doit être immédiate avant toute dessiccation (à l'exception des colorations vitales, le prélèvement est examiné à l'état frais).

Nous l'avons déjà précisé et y avons insisté (depuis avril 1938).

Le frottis obtenu, immédiatement doit être plongé dans le liquide fixateur.

Différents liquides fixateurs peuvent être utilisés. Il peut s'agir par exemple :

- 1° de liquide de Bouin ;
- 2° d'alcool absolu ;
- 3° de formol à 10 % salé isotonique ;
- 4° de liquide de Zenker ;
- de liquide de Helly ;
- 6° de liquide de Benoît ;
- 7° de liquide de Flemming ou d'Hermann ;
- 8° de liquide de Romanowsky ;
- 9° Enfin on peut avoir aussi recours aux vapeurs

d'acide osmique, ou même à sa solution à 1 p. 100.

Tous ces fixateurs sont excellents mais ne peuvent pas être utilisés indifféremment.

Choix du fixateur.

Le choix du fixateur est imposé par la technique de coloration désirée.

Pour les techniques banales, tous les fixateurs énumérés peuvent être utilisés. Seulement pour les colorations électives, le fixateur doit être judicieusement utilisé.

GUTTMANN et HOLPEIN, CARNOT et LAVERGNE recommandent le Zenker, le Helly ou le Romanowsky. Nous avons toujours obtenu d'excellents résultats avec le formol salé à 10 p. 100 isotonique et l'alcool absolu.

Nous employons, plus volontiers le Zenker et le Helly pour les ponctions d'organes hématopoïétiques.

Pour la mise en évidence du glycogène, il faut fixer à l'alcool absolu.

Pour la coloration du chondriome, on peut utiliser différents fixateurs, tels que le Zenker, le Helly, mais plus spécialement le Benoît, les vapeurs d'acide osmique, la solution d'acide osmique, le Flemming ou le Hermann.

Enfin, pour les colorations panoptiques, telles que le May-Grunwald-Giemsa, nous les avons toujours faites sur frottis fixés à l'alcool absolu. Dans tous les cas, nous avons obtenu d'excellents résultats.

Remarque. — Même dans le cas de ponctions de tumeurs solides, le produit obtenu peut être immédiatement projeté dans un fixateur puis traité comme un liquide en vue d'une centrifugation et d'une inclusion en paraffine suivant la technique de Morin, de Mandelbaum ou de Regaud. WUHRMANN l'utilise dans tous les cas avec succès.

Nous pensons d'après les résultats comparés obtenus que cette pratique est souvent inutile ; de plus, elle allonge considérablement la technique, ce qui détruit une principale qualité du cytodagnostic ; la rapidité du résultat.

c) *La coloration, le montage, la conservation.*

La coloration

Nous ne décrirons pas les techniques de coloration

des coupes de culots inclus. On les traite comme des coupes banales.

Pratiquement, toutes les colorations peuvent être faites sur frottis.

1°) Techniques banales.

a) Coloration à l'hémalun-éosine.

C'est la technique la plus banale. Elle se fait sur frottis fixés par n'importe quel fixateur.

MARTIN et ELLIS l'ont décrite en 1930. Elle peut être réalisée en 8 minutes. Ces auteurs la pratiquaient sur frottis desséchés.

Telle est la succession des bains :

1° alcool à 95°	1 minute
2° Eau	1 minute
3° Hématoxyline	1 minute
4° Eau	1 minute
5° Eosine	1 minute
6° Alcool à 95°	1 minute 1/2
7° Xylol	1 minute 1/2
8° Montage au baume du Canada.	

Cette technique est excellente et donne rapidement de bons résultats. Nous l'avons quelque peu modifiée :

Technique personnelle :

1° Hémalun ou hématéine	1 minute
2° Eau de source	1 minute

3° Différenciation à l'alcool chlorhydrique à 0,25 p. 100 ou à l'eau chlorhydrique à 1 p. 100.

4° Eau de source.....	2 minutes
5° Eosine ou Erythrosine	1 minute
6° Eau	2 minutes
7° Alcool à 80°	1 minute
8° Alcool à 90°	1 minute
9° Alcool à 95°	1 minute
10° Alcool à 100°	1 minute
11° Xylol phéniqué	1 minute
12° Xylol pur	1 minute
13° Montage au baume du Canada.	

Cette technique est certes un peu longue, (14 minutes, mais elle permet une étude plus fine du nucléole et des inclusions chromatiniennes du noyau.

Elle nous a toujours donné d'excellents résultats.

b) Coloration trichromatique au bleu de Masson :

c) Coloration trichromatique de Mallory

d) Coloration de Dominici, à l'éosine-orange et au bleu de toluidine, sur frottis au Zenker, au Helly ou à l'acide osmique. Montage à l'huile de cèdre.

2°) Techniques électives

a) Mise en évidence du glycogène.

Coloration au carmin de Best, suivant la technique classique.

Personnellement, nous différencions l'hémalun à 1.

color chlorhydrique avant de faire agir le carmin de Best.

b) Mise en évidence du chondriome.

— Coloration à l'hématoxyline de Regaud.

— Coloration à la fuschine d'Altman.

Ces colorations se font sur frottis fixés à l'acide osmique, au mélange de Flemming, d'Hermann, de Benoît ou au liquide de Zenker ou de Helly.

c) Mise en évidence du mucus :

— Coloration au mucicarmin de Mayer.

3° Techniques de colorations panoptiques :

— Coloration au May-Grünwald-Giemsa, suivant la technique classique.

3° *Méthode de coloration vitale et supravitale* (mise en évidence du nucléole).

b) *Méthode banale de Quensel*

A une goutte du prélèvement, on ajoute une goutte d'une solution au bleu de méthylène. On mélange bien par de lentes inclinaisons du porte-objet les deux gouttes et l'on couvre avec un grand porte-objet dont les bords sont enduits de vaseline afin d'empêcher la dessiccation.

c) *Méthodes électives classiques* : au rouge neutre 1/500 ou au vert janus B 1/500.

4° *Méthode de coloration post vitale de Sabrazes.*

Coloration simple après dessiccation au bleu de méthylène à 1 p. 100.

Telles sont les colorations qui peuvent être couramment employées en pratique courante pour le cytodagnostic.

Le montage se fait :

— au baume du Canada, pour la plupart des colorations ;

— au baume salicylé, pour le trichrome ;

— à l'huile de cèdre pour le Dominici.

EN RESUME

Le prélèvement est un liquide : nous le recueillons sur formol à 10 p. 100 salé isotonique. Le mélange est centrifugé ; si le culot est suffisant, nous pratiquons l'inclusion. Sinon, l'étalement direct nous a permis toujours un résultat satisfaisant.

Le prélèvement est obtenu par ponction d'une tumeur solide. Les étalements sont faits rapidement puis fixés au formol à 10 p. 100 salé isotonique, à l'alcool absolu et aux vapeurs d'acide osmique.

Nous pratiquons quatre colorations :

- Hémalun-éosine
- Carmin de Best
- Giemsa
- Fuschine d'Altmam.

et, chaque fois qu'il nous a été possible, une coloration supravitale suivant la technique de Quensel.

Ces cinq colorations nous ont toujours permis d'affirmer un diagnostic qui, dans tous les cas, a été confirmé par la biopsie.

CHAPITRE III.

LES RÉSULTATS

I. — *LES CANCERS CUTANES*

Plus que n'importe quelles autres néoplasies, les cancers des téguments s'offrent facilement à la biopsie. Certes, les indications du cytodiagnostics pour de pareilles tumeurs, sont bien restreintes et bien particulières, mais cependant, là encore, cette méthode permet de confirmer un diagnostic d'ailleurs le plus souvent déjà tranché par la seule clinique.

TECHNIQUE

Seule, la technique de prélèvement est ici particulière. On peut utiliser indifféremment trois modes de prélèvements aussi précieux l'un que l'autre : la ponction superficielle, l'apposition directe de la lésion, ou bien encore le grattage superficiel très doux et très léger. Cette dernière technique donne le plus généralement les frottis les plus riches, nous l'avons le plus souvent utilisée, elle nous a toujours donné d'excellents résultats.

RÉSULTATS

Dans la littérature, nous n'avons pas trouvé d'observations de tumeurs cutanées diagnostiquées par cytodiagnostics.

Plus dans un but expérimental que dans un but de diagnostic pratique, nous avons examiné huit cas de cancers cutanés.

OBSERVATION I

Examen 1.761 C, observation due à l'obligeance de Mr le Pr
COSTANTINI.

Large ulcération de la lèvre inférieure chez un individu âgé de 80 ans, ayant subi une première intervention un an auparavant dans le service de Mr le Pr FERRARI.

1°) *Frottis fixé à l'alcool absolu, coloré à l'hémalum-éosine.*

L'examen montre la présence de nombreuses cellules monstrueuses. Ces cellules, très irrégulières, sont pourvues d'un noyau très basophile et formé par une chromatine en flaqes. Certains d'entre eux ont un ou plusieurs nucléoles. D'autres présentent des figures de division directe et indirecte. En particulier, il existe quelques mitoses multipolaires.

Le cytoplasme franchement éosinophile, présente parfois un aspect nettement vacuolaire.

On note par places, la présence de nombreux noyaux en dégénérescence ; il existe en outre sur le frottis d'assez nombreuses nématies et quelques polynucléaires.

2°) *Frottis fixé à l'alcool absolu, coloré au carmin de Best.*

Cette coloration montre que le cytoplasme des cellules tumorales est riche en glycogène.

3°) *Frottis fixé à l'alcool absolu, coloré au May-Grünwald-Giemsa.*

Les éléments cancéreux ne présentent pas la « plastin-réaction » de Lipschutz.

L'examen biopsique fait sur la pièce opératoire après exérèse, a confirmé le cytodagnostic : il s'agit d'un épithélioma spinocellulaire typique.

OBSERVATION II

Examen n° 1.991 C. - observation due à l'obligeance de Mr le Pr
COSTANTINI.

Large ulcération néoplasique de la région temporale chez une femme de 65 ans.

L'examen microscopique des frottis obtenus par grattage superficiel nous a donné les mêmes résultats que ceux obtenus dans le cas précédent.

L'examen biopsique confirme le cytodiagnostics il s'agit d'une épithélioma spino-cellulaire.

OBSERVATION III

Examen 1.752 C. - due à l'obligeance de Mr le Pr COSTANTINI.

Femme de 70 ans, présentant une tumeur de l'angle maxillo-zygomatique droit. Cette tumeur est du volume d'une grosse fraise, présentant une surface irrégulière, bourgeonnante, rosée, saignant au moindre contact. Sa surface d'implantation sur les téguments est large et fait adhérer fortement la tumeur à la peau et aux plans qui lui sont immédiatement sous-jacents. Cependant, elle peut-être facilement mobilisée sur le plan osseux.

L'examen cytologique a été fait sur les frottis obtenus par ponction. Il a permis de mettre en évidence de nombreux éléments néoplasiques, caractéristiques et identiques à ceux décrits dans l'observation I.

L'examen biopsique fait sur la pièce après exérèse confirme le cytodiagnostics. La tumeur est un épithélioma de type intermédiaire à tendance spino-cellulaire, mais peu kératinisante.

OBSERVATION IV

Examen n° 1.819 C. - due à l'obligeance de Mr le Pr COSTANTINI.

Large ulcération cancéreuse du front chez une femme de 72 ans.

L'examen cytologique des frottis a montré de nombreux éléments néoplasiques, comme dans les 3 observations précédentes.

Cependant, par places, on reconnaît facilement de nombreuses formations éosinophiles caractéristiques.

Ainsi, la mise en évidence de globes cornés, nous permet d'affirmer le diagnostic d'épithélioma spino-cellulaire. Diagnostic d'ailleurs confirmé par la biopsie.

OBSERVATION V

Examen 1.256 C. - due à l'obligeance de Mr le Pr DUBOUCHER.

Large ulcération néoplasique de la face chez un indigène âgé de 45 ans.

L'examen cytologique des frottis nous a donné les mêmes résultats que pour l'observation n° I, il permet d'affirmer le diagnostic d'épithélioma. La biopsie montre qu'il s'agit d'un épithélioma baso-cellulaire de type pileux.

OBSERVATION VI

Examen n° 1.779 C, observation due à l'obligeance de Mr le Dr LIARAS.

Large ulcération épithéliomateuse de toute la face antéro-externe de la jambe.

L'examen microscopique des frottis a montré la présence de nombreux éléments néoplasiques. Le cyto-diagnostic a permis d'affirmer la nature épithéliomateuse de la lésion. La biopsie montre qu'il s'agit d'un épithélioma spino-cellulaire.

OBSERVATION VII

Examen n° 1.733 C. - Observation due à l'obligeance de Mr le Pr RAYNAUD.

S...A..., âgé de 45 ans, est hospitalisé salle Ricord, le 20 Juin 1938 pour très large ulcération de la peau, siégeant au niveau de la partie sus-jacente du sillon interfessier.

L'examen cytologique des frottis obtenus par râclage et apposition directe de la tumeur est identique à l'examen n° 1.819 C. Il permet donc d'affirmer le diagnostic d'épithélioma spino-cellulaire, diagnostic confirmé par la biopsie.

OBSERVATION VIII

Examen n° 7.829 F. - Observation due à l'obligeance de notre Maître, Monsieur le Professeur MONTPELLIER.

Ulcération du dos de la surface d'une pièce de 50 centimes.

Ici encore, le cytodiagnostics montre qu'il s'agit d'un épithélioma spino-cellulaire ; ce diagnostic est confirmé par la biopsie.

NUMÉROS DES EXAMENS	DIAGNOSTIC CLINIQUE	CYTODIAGNOSTIC	EXAMEN BIOPSIQUE
1761 C	Epithélioma de la face	Cancer Epithélioma	Epithélioma spino-cellulaire
1991 C	Epithélioma de la face	Cancer Epithélioma	Epithélioma spino-cellulaire
1752 C	Ulcération de la face	Cancer Epithélioma	Epithélioma spino-cellulaire
1819 C	Epithélioma du front	Cancer. - Epith. spino-cellulaire	Epithélioma spino-cellulaire
1256 C	Epithélioma de la face	Cancer Epithélioma	Epithélioma baso-cellulaire
1779 C	Ulcération de la jambe	Cancer Epithélioma	Epithélioma spino-cellulaire
1733 C	Cancer Epith. de la face	Epithélioma spino-cellulaire	Epithélioma spino-cellulaire
7829 F	Epithélioma du dos	Epithélioma spino-cellulaire	Epithélioma spino-cellulaire

Tableau résumant les résultats du cytodagnostic dans huit cas
de cancers cutanés

CONCLUSION

Dans tous les cas examinés, le cytodiagnostics a été confirmé par l'examen biopsique.

II. — LES CANCERS DE LA MAMELLE

Le diagnostic clinique des tumeurs du sein est un problème souvent fort difficile. Les formes de début du cancer mammaire peuvent passer inaperçues. En effet, la seule clinique est à ce stade incapable de trancher avec certitude un diagnostic, car leur symptomatologie est des plus floues et des plus pauvres. Les signes de propagation locale (adénopathies pectorales, sous-pectoales ou axillaires) sont rarement manifestes d'emblée.

Cependant, dès le début de son évolution, le cancer du sein doit être identifié avec précision afin qu'une thérapeutique adéquate immédiatement mise en œuvre puisse être utile.

Dans une thèse récente faite dans le laboratoire d'Anatomie Pathologique, sous la direction de notre Maître, ZERMATI a montré l'intérêt du diagnostic anatomo-pathologique extemporané paraopératoire des tumeurs du sein (Thèse, Alger 1939). Le cytodagnostic peut également être pratiqué avec succès pour l'identification de ces tumeurs.

Historique

En 1913, NATAN a montré que l'examen histologique du suintement hémorragique de la mamelle pouvait servir utilement le diagnostic précoce du cancer. MARTIN et ELLIS, dans leur étude d'ensemble,

publient sept observations de cancers de sein diagnostiqués par ponction. En 1935, PUENTE DUANY décrit une nouvelle méthode diagnostique des tumeurs du sein, au moyen de la sensation tactile obtenue en les ponctionnant.

Certes, cette sensation peut être utile mais nous pensons qu'un tel signe est insuffisant pour baser un diagnostic de cancer. C'est sur l'examen cytologique du produit retiré à la ponction que reposent nos diagnostics.

Technique

La ponction d'une tumeur du sein est fort simple et sa technique nous paraît évidente.

Le prélèvement est rendu plus aisé lorsqu'il peut être réalisé au cours d'une intervention permettant d'aborder immédiatement la lésion. Dans ce cas plus particulièrement, la simplicité et la rapidité du cytodagnostic (10 minutes), font de cette méthode un examen extemporané adjuvant du diagnostic histologique paraopératoire.

Résultats personnels

Il nous a été donné de ponctionner neuf cancers du sein parmi plus d'une vingtaine de tumeurs de cet organe. Dans tous les cas, le cytodagnostic a permis un diagnostic précis et fut dans tous les cas confirmé par l'examen biopsique.

Dans les neuf cas que nous avons examinés l'étude des frottis s'est montrée identique ; il s'est toujours

agi d'épithéliomas. Nous en donnons un protocole commun.

1°) *Frottis fixés à l'alcool absolu, colorés à l'hémalum-éosine.*

Les frottis sont très riches en éléments néoplasiques. Ils permettent de reconnaître par place pour la plupart, quelques fragments tissulaires montrant une architecture parfaitement identifiable.

Ils montrent en outre de nombreux éléments fort différents de forme et de taille.

Ces cellules sont pourvues d'un noyau grossièrement ovoïde, volumineux, pourvu d'une chromatine en motes irrégulières, et nettement limité par une membrane nucléaire bien visible.

La majeure partie de ces noyaux renferme un ou plusieurs nucléoles situés à la périphérie.

Il existe de nombreuses figures de divisions directe et indirecte.

Les cytoplasmes sont granuleux, légèrement éosinophiles, certains présentent un état vacuolaire des plus caractéristiques.

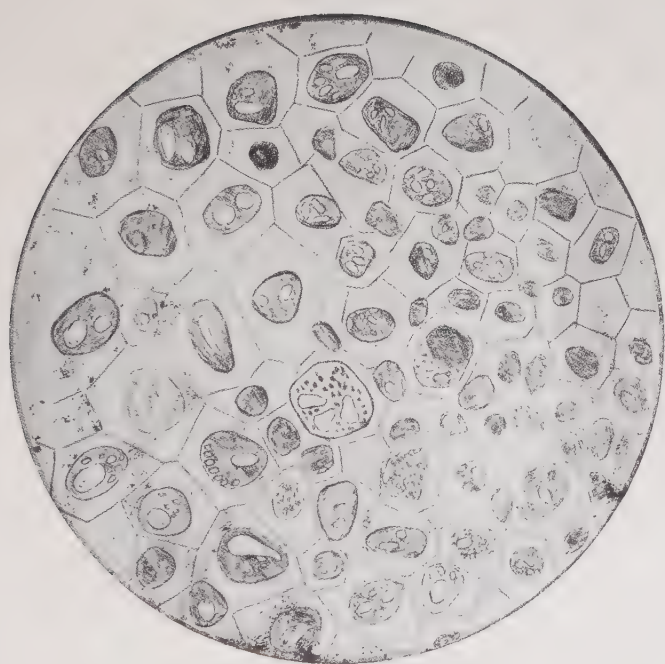
2°) *Frottis fixés à l'alcool absolu, colorés au carmin de Best.*

Cette coloration montre une richesse marquée des éléments néoplasiques en glycogène.

3°) *Frottis fixés à l'alcool absolu, colorés au May-Grünwald-Giemsa.*

Les éléments cellulaires ne montrent pas de « plas-tin-réaction ».

Examen n° 7.371 F. — Epithélioma du sein. Ponction de la pièce opératoire, fixation au Bouin.
A noter : la présence de très nombreux éléments à noyau extrêmement polymorphe, présentant pour la plupart de nombreux nucléoles. Leur cytoplasme est légèrement éosinophile.



NUMÉROS DES EXAMENS	DIAGNOSTIC CLINIQUE DIAGNOSTIC EXTEMPORANE	CYTODIAGNOSTIC	EXAMEN BIOPSIQUE
7826 F	Cancer	Cancer Epithélioma	Epithélioma de type indifférencié
1881 C	Cancer	Cancer Epithélioma	Epithélioma
8433 F	Cancer Epithélioma	Cancer Epithélioma	Epithélioma
8225 F	Cancer Sarcome	Cancer Epithélioma	Epithélioma caractéristique
7961 F	Cancer	Cancer Epith. atypique	Epithélioma atypique
7371 F	Cancer	Cancer Epithélioma	Epithélioma
8146 F	Cancer Epithélioma	Cancer Epithélioma	Epithélioma
8070 F	Cancer Epithélioma	Cancer Epithélioma	Epithélioma
8385 F	Cancer	Cancer Epithélioma	Epithélioma

Tableau résumant les résultats du cytodagnostic dans neuf cas
de cancers du sein

CONCLUSION

Il semble donc que pour les cancers du sein, le cyto-diagnostic soit une méthode précieuse qui peut, dans bien des cas, rendre de notables services.

III. — LES CANCERS GENITAUX

A) DE L'HOMME

La biopsie de la prostate, quoique possible, a des raisons de n'être pas pratiquée. En fait, jamais l'exploration histologique n'est demandée avant la cure chirurgicale, et l'examen anatomo-pathologique n'est pratiqué que sur pièce opératoire, l'exérèse ayant été déjà pratiquée.

Certes, la « biopsie extemporanée » après périnéotomie est possible. Mais cette méthode nécessite une véritable « intervention chirurgicale », le plus souvent fort importante, et de plus, elle est passible de réserves que l'on peut adresser à des méthodes de diagnostics histologiques rapides.

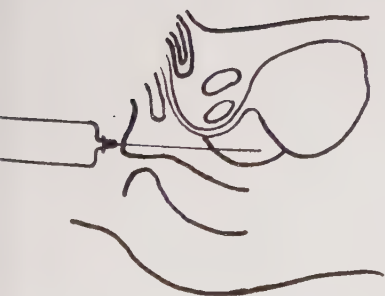
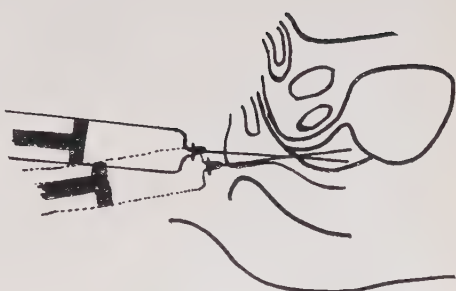
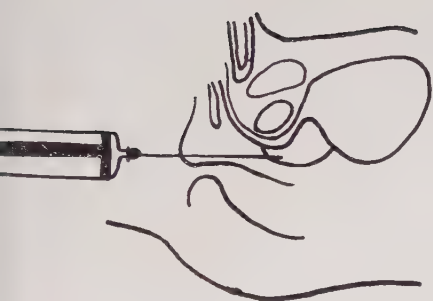
La ponction périnéale à l'aiguille, par contre, est une méthode fort simple.

Historique

Cette technique de prélèvement cytologique a été imaginée par YONG. Très utilisée en Amérique, elle paraît prendre chez nos confrères de là bas une importance de premier plan.

BARRINGER P. écrit : « Dans 80 p. 100 des cas, il est possible par l'aspiration à travers le périnée d'obtenir du tissu prostatique en assez grande quantité pour faire le diagnostic ».

RUSSEL S. FERGUSON, en 1930, montre aussi que la ponction périnéale permet sans traumatisme et avec un



thode, qui, dit Ferguson, est satisfaisante au point qu'il n'a pas hésité à abandonner toutes les autres techniques.

a) *Ponction*

Le malade est placé en position de la taille. La peau du périnée nettoyée à l'alcool iodé. On pratique une anesthésie locale par injection d'une solution à 1 p. 100 de novocaïne sur l'un des côtés du raphé médian, à un centimètre en avant de l'anūs ; cette injection doit être poussée jusqu'au niveau de la capsule prostatique.

On pique à l'aide de l'aiguille fixée à la seringue la peau du périnée, près de la ligne médiane. L'index gauche, placé dans le rectum guide soigneusement l'aiguille jusque dans la capsule. Le piston de la seringue est alors tiré à bout de course. On imprime à l'aiguille divers mouvements dans plusieurs directions, de façon à détacher, avec l'aide du vide relatif — (déterminé par la traction signalée du piston) quelques parcelles de parenchyme prostatique.

b) *Étalement*

L'étalement de la « goutte » de tissu peut se faire simplement sur une lame de verre, comme on procède couramment pour un étalement de sang. On peut encore projeter directement le contenu de l'aiguille dans un liquide fixateur tel que la solution de formol salé au dixième, utilisée couramment dans les laboratoires centrifuger vigoureusement et traiter le culot comme une parcelle biopsique.

c) *Fixation*

Si l'on pratique un étalement d'emblée, on peut fixer à la chaleur douce jusqu'à ce que l'étalement soit desséché (FERGUSON). Nous croyons préférable d'avoir recours aux liquides fixateurs courants : liquide de Bouin, solution de Zenker ou de Helly, dans lesquels on plonge la lame *fraîche* (non desséchée) durant un quart d'heure.

d) *Coloration*

Les colorations à utiliser pour les néoplasmes prostatiques sont les colorations courantes que nous avons déjà indiquées ailleurs ; hémalum-éosine, Giemsa, *carmin de Best*, etc...

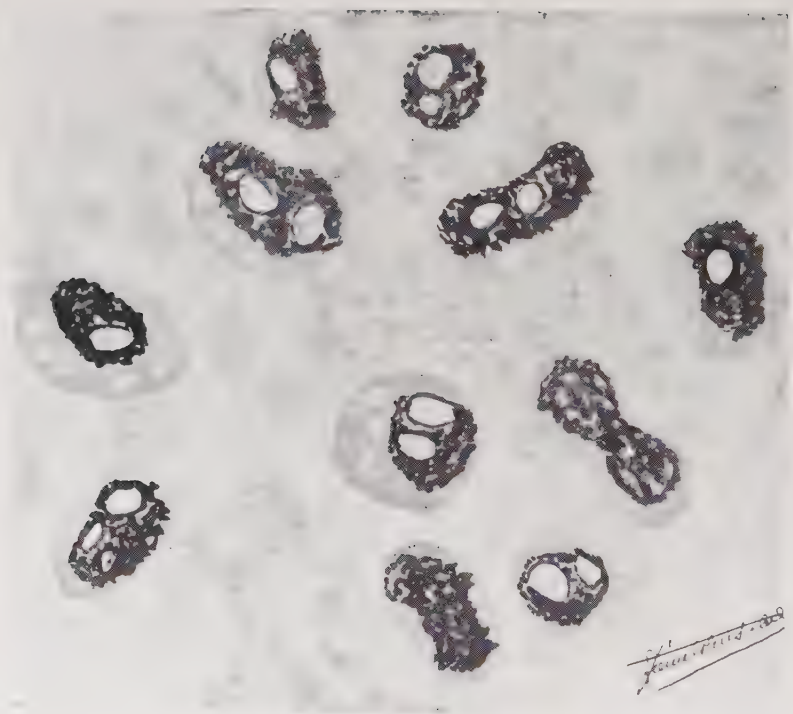
Nota : Si la ponction est la technique de prélèvement la plus favorable, et l'on conçoit pourquoi, elle n'est cependant pas la seule exploration cytologique des tumeurs de la prostate.

On peut également faire l'analyse cytologique de la sécrétion prostatique (MULHOLLAND, 1931).

Toutefois, cette méthode est beaucoup moins fidèle, plus simple, mais cependant pas suffisante.

LES RÉSULTATS

Pour un nombre important d'observations, FERGUSON ne signale que des succès et préconise la méthode que nous venons d'exposer. Avant lui, maints auteurs, GOELLER, MIXTER, WARD, GUTHRIE, MARTIN et ELLIS, YOUNG,



Examen n° 8.373 F. - Dessin à la chambre claire du frottis coloré à l'hémalun-éosine.
A noter : les noyaux volumineux, d'aspect monomorphe la chromatine disposée en
amas irréguliers. Les nucléoles volumineux et multiples. L'existence d'une amitose.

BARRINGER, LOWSLEY, reconnaissaient l'utilité du cyto-diagnostic dans l'identification des tumeurs prostatiques et en donnent plusieurs observations.

Nous avons eu l'occasion de pratiquer plusieurs fois la ponction de la prostate.

Dans trois cas seulement, nous avons eu affaire à une prostate cancéreuse.

OBSERVATION I

Examen n° 8.373 F (due à l'obligeance du Professeur DUBOUCHER).

Malade de 70 ans, hospitalisé salle Sédillot, pour retention d'urine ; l'examen clinique conclut au diagnostic de cancer de la prostate.

La ponction périnéale est faite le 5 Décembre 1938, suivant la technique décrite par les auteurs américains. Elle nous permet de pratiquer plusieurs frottis directs traités de différentes façons.

a) *Frottis fixé à l'alcool absolu, coloré à l'hémalun-éosine.*

Au microscopique, il apparaît extrêmement riche en éléments néoplasiques, les uns sont isolés, d'autres, au contraire, groupés. On retrouve même par places de véritables fragments tissulaires constitués par plusieurs dizaines d'éléments.

Les noyaux ont une taille de 15 à 20 microns et sont assez monomorphes, fortement basophiles, pour la plupart, ils contiennent une chromatine très grossière et fort irrégulière. Ils contiennent un ou plusieurs nucléoles très volumineux. Les plus volumineux ont un diamètre égal à 8 microns, les plus petits 4 à 5 microns seulement. Certains noyaux contiennent 3 et 4 nucléoles. On note également la présence de nombreuses mitoses.

Le cytoplasme est peu visible, légèrement éosinophile, parfois homogène, d'autres fois, très vacuolaire.

Il existe en outre, sur le frottis, quelques cellules sanguines.

b) *Frottis fixé à l'alcool, coloré au carmin de Best.*

Cette coloration met en évidence le glycogène qui se trouve, en petites quantités, dans le cytoplasme des éléments cellulaires néoplasiques.

c) *Frottis fixé à l'alcool absolu, coloré au May-Grünwald-Giemsa.*

Cette coloration permet de retrouver tous les caractères montrés par l'hémalun-éosine.

Sur ces frottis, on trouve la présence d'éléments multinucléés à deux et même trois noyaux. Ces noyaux sont fort irréguliers et ont des formes qui ne peuvent être schématisées (cf. cliché n° 3).

On ne reconnaît nulle part de « plastin-réaction » de Lipschutz que nous avons trouvée au cours d'autres examens de frottis cancéreux.

La morphologie cellulaire, la structure surtout des petites parcelles tissulaires microscopiques, les mitoses, la présence de glycogène, etc... ce sont là des aspects qui diffèrent totalement de ceux que l'on obtient sur un frottis de ponction de prostate adénomateuse ou inflammatoire. Ils ne laissent aucun doute sur le diagnostic de cancer.

OBSERVATION II

(due à l'obligeance de Mr le Docteur BERNASCONI). Examen n° 8.439 F.

Mr R..., âgé de 65 ans, hospitalisé dans le service d'oto-rhino-laryngologie est adressé à la consultation d'urologie pour rétention d'urine.

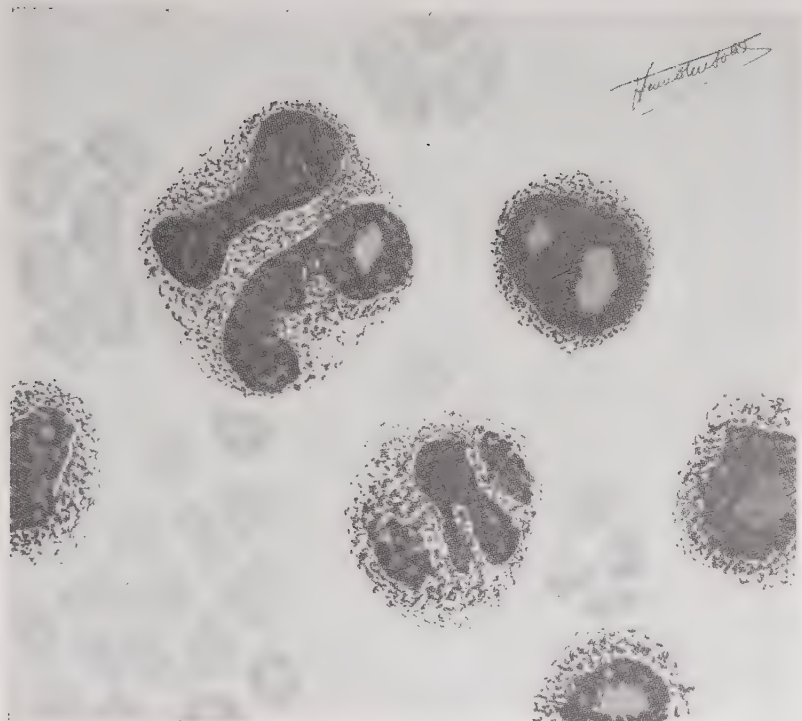
L'examen clinique permet d'affirmer le diagnostic de cancer de la prostate.

La ponction du périnée a été pratiquée suivant la technique décrite.

L'examen des frottis obtenus nous a donné des résultats absolument identiques et se calquant sur ceux de l'observation n° I.

Le protocole microscopique n'est que la répétition de celui qui précède.

Examen n° 8.375 F. — Ponction d'un épithélioma de la prostate. Coloration au May-Grünwald-
Wendtsch. Mise en évidence au milieu d'hématies de grosses cellules cancéreuses caractéristiques.
Hétérochromasie nucléaire, nucléoles géants, multinucléation, irrégularité des contours nucléaires.



OBSERVATION III

Examen n° 8.560 F. - Observation due à l'obligeance de Mr le
Professeur DUBOUCHER.

Malade âgée de 60 ans, hospitalisé salle Sédillot pour rétention d'urine. L'examen clinique conclut au diagnostic de cancer de la prostate.

La ponction prostatique, faite le 6 Février, nous a donné les mêmes résultats que dans les deux cas précédents.

CRITIQUE DE LA METHODE

On sait que les affections prostatiques sont fréquentes, et l'identification formelle de celles d'entre elles qui peuvent être du cancer, exige généralement l'examen histologique.

Or, la ponction est facilement acceptée par le patient. Le prélèvement se fait sans qu'un acte opératoire important soit nécessaire.

Selon FERGUSON, d'autre part, dans 70 pour 100 des cas, elle permet de ramener des éléments tissulaires suffisants pour affirmer un diagnostic.

Les échecs paraissent dus à la difficulté avec laquelle on aspire le parenchyme prostatique, dans le cas de fibromyome, d'adénome et de néoplasme irradiés antérieurement.

On lui a reproché la possibilité d'hémorragie, de pouvoir donner un coup de fouet ou un essaimage de la tumeur (CHEVASSU, Congrès d'Urologie, 1921).

A ceux qui craindraient ce danger, fort problématique, nous semble-t-il, on peut conseiller de faire passer, après le prélèvement, un courant électrique coagulant.

CONCLUSION

Si l'on veut ne pas oublier l'obligation qui s'impose impérieusement au praticien de dépister précocement et sûrement le cancer de la prostate, il faut convenir que l'on possède là une méthode facile et précieuse.

2°) LES CANCERS TESTICULAIRES

Bien que ces tumeurs soient superficielles et directement abordables, la ponction testiculaire ne semble pas avoir été utilisée pour diagnostiquer les tumeurs solides de cet organe.

Malgré nos recherches bibliographiques, que nous avons faites aussi minutieuses que possible, nous n'avons trouvé trace dans la littérature cancérologique d'études de ponctions testiculaires. Dans les différentes publications d'ensemble sur le cytodagnostic que nous avons déjà citées à maintes reprises, il n'est guère question de tumeurs testiculaires.

En septembre 1938, en collaboration avec notre Maître, Monsieur le Professeur MONTPELLIER, nous avons déjà insisté, au sujet d'une étude sur le cytodagnostic des tumeurs testiculaires, sur la valeur pratique de la ponction.

En effet, on sait la difficulté à laquelle se heurte fréquemment la clinique lorsque, en face d'une tuméfaction de l'appareil testiculaire, il s'agit de préciser la nature exacte, inflammatoire ou tumorale, du processus en cours. Aussi les erreurs ne sont pas rares qui conduisent à sacrifier, par exemple, un testicule, qu'un examen post-opératoire révèle être un sarcocèle. Vice versa, il arrive que certaines tumeurs soient traitées pendant plusieurs mois comme sarcocèles spécifiques,

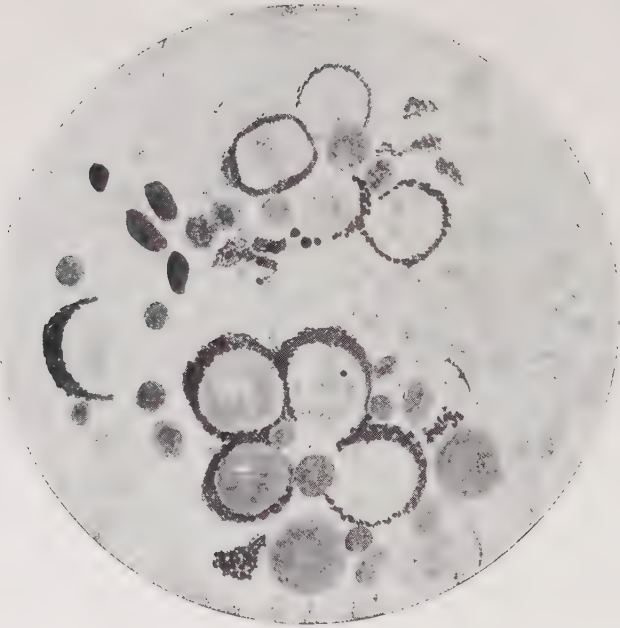
alors que le malade eut gagné à les voir supprimer immédiatement.

D'autre part, lorsque la clinique a pu, sans se fourvoyer, aboutir au diagnostic formel de ce processus tumoral, tout n'est vraiment pas dit ; il importe de ne pas rester sur ce diagnostic incomplet. S'agit-il de séminome ? S'agit-il d'embryome ? S'agit-il de chorio-épithéliome ou de toute autre tumeur ? Autant de précisions diagnostiques qui se posent impérieusement à l'esprit de qui sent l'obligation de pousser les conclusions pronostiques et aussi d'aller au-devant des directives thérapeutiques.

Or, la biopsie, à tort d'ailleurs, ne se pratique guère en cette matière. La précision histologique n'est généralement recherchée que sur la pièce anatomique obtenue après l'intervention chirurgicale. Le cytodagnostic pratiqué sur le produit fourni par simples ponctions permet à la clinique de s'orienter dans tout cela.

Technique de la ponction testiculaire

A l'aide d'une aiguille dite « vétérinaire », nous piquons en pleine zone tumorale. Quelques mouvements de rotation sont imprimés à l'aiguille afin d'entailler légèrement le tissu à l'aide du biseau. L'aspiration est ensuite faite à l'aide d'une seringue de 20 cc., bien rodée et puissante. Le produit ainsi obtenu est simplement étalé sur lame et traité par les différents fixateurs habituels.



Examen n° 1.385 C. . Examen à la chambre claire du frottis coloré à l'hémalun carmin de Best.
En noir le glycogène.

Les résultats

Nous avons ponctionné 7 tumeurs testiculaires, dont une inflammatoire, sur le vivant. Dans tous les cas, la ponction nous a permis d'affirmer un diagnostic anatomo-pathologique qui s'est trouvé chaque fois confirmé par la biopsie faite sur pièce opératoire.

OBSERVATION I

Examen n° 7.725 F. — (Observation due à l'obligeance de Mr le Professeur DUBOUCHER)

A... A..., âgé de 35 ans est hospitalisé salle Sédillot, pour tumeur du testicule, grosse comme un poing, évoluant depuis trois ans, parfaitement indolore. Le cordon est très volumineux. Dans la fosse iliaque droite existe une masse grosse comme une orange. Au niveau de chaque région inguinale, on note la présence de deux ou trois ganglions, gros comme des noisettes. Il n'y a pas d'adénopathies dans les autres territoires ganglionnaires, et, en particulier, dans la région lombo-aortique.

Le reste de l'examen somatique est absolument négatif.

L'exploration du squelette montre que celui-ci est indemne.

La ponction a été faite suivant la technique classique.

OBSERVATION II

Examen n° 1.315 C. — (Observation due à l'obligeance du Dr BERNASCONI)

Ponction faite en pleine masse tumorale au moment de l'excèse chirurgicale.

OBSERVATION III

Examen n° 1.385 C. — (Observation due à l'obligeance du Dr VERGOZ)

A... B., B..., âgé de 28 ans, est hospitalisé salle Louvet, le 20 Février 1938, pour tumeur volumineuse du petit bassin. La bourse droite est inhabitée. Cliniquement, on pose le diagnostic de tumeur d'un testicule ectopique. L'examen clinique et ra-

diologique complets montrent l'intégrité absolue des différents appareils.

La ponction est faite suivant la technique habituelle.

OBSERVATION IV

Examen n° 1.744 C. — (Observation due à l'obligeance de notre frère, le Dr Léon COHEN-SOLAL)

B... B... Y..., vient consulter, le 2 Juillet 1938, pour mauvais état général, asthénie massive, douleur à la marche, et tuméfaction importante du testicule droit.

Il s'agit d'un indigène âgé de 41 ans, originaire d'Aumale, très amaigri, d'état général très atteint, d'une pâleur accentuée et cireuse. A le voir, nous sommes frappés d'emblée par une tuméfaction déformant la joue droite dans son ensemble. Il marche avec beaucoup de difficulté, paraissant souffrir beaucoup du membre inférieur droit sur lequel il ne s'appuie qu'à grand peine. Il s'aide d'ailleurs d'un bâton sur lequel il prend appui dans la marche, plus que sur la jambe. Quand on le découvre, on est frappé par la maigreur de tout son corps ; les masses musculaires ont fondu ; la bourse droite est considérablement tuméfiée, environ décuplée de volume. On note au niveau de la région du genou droit une importante tuméfaction du fémur et du tibia ; au genou gauche, on trouve des déformations symétriques, bien que moins accusées.

Le scrotum, à gauche, renferme un testicule normal, la peau de la bourse n'est pas infiltrée, elle est parcourue par de grosses veines sinueuses, il n'y a pas d'hydrocèle, le cordon est absolument souple et d'aspect normal.

A droite, au contraire, la bourse est occupée par une tuméfaction considérable qui dépasse de dix fois le volume de l'autre bourse ; cette tuméfaction est diffuse, mais strictement localisée au scrotum ; elle se continue par un cordon, gros dans l'ensemble, mais sans œdème ; le canal déférent, régulier, non moniliforme, et ne donnant pas l'aspect d'une lésion inflammatoire.

La palpation plus attentive de la bourse montre qu'elle est

remplie uniquement par le testiculé dont l'augmentation de volume fait toute la tuméfaction ; il n'y a pas d'hydrocèle, la vaginale est palpable, quoique difficilement.

Le testicule dans toute son étendue a une consistance uniforme, il n'est pas bosselé, la palpation ne montre pas l'existence de noyaux ramollis ou indurés, il n'existe aucune zone fluctuante, La peau est adhérente au testicule sous-jacent en avant (signe net de la peau d'orange). La région inguinale est occupée par de gros ganglions augmentés de volume, indurés, mais lisses, sans périadénite. la palpation profonde de la fosse iliaque interne montre l'existence d'une adénite de même caractère, mais plus étendue, ayant les caractères d'un plastron profond, adhérent au plancher de la fosse iliaque.

Au niveau des deux genoux, les tuméfactions que nous avons signalées sont formées par la tubérosité interne du tibia et le condyle fémoral. Elles ont à droite et à gauche les mêmes caractères, avec cependant une prédominance nette pour le côté droit. Là, la tuméfaction est étalée, elle paraît faire corps avec le squelette, la palpation à ce niveau est extrêmement douloureuse la peau est chaude, sans rougeur, sans circulation collatérale ; il n'y a pas de crépitation parcheminée.

La tumeur est adhérente à la peau, ici encore, le signe de la peau d'orange est net ; il n'y a pas de réaction articulaire du genou ; les mouvements de l'articulation sont libres, simplement limités par la douleur spontanée accusée par le malade ; elle est aussi adhérente au squelette dont elle fait partie intégrante ; on ne peut la mobiliser dans quelque sens que ce soit.

La tuméfaction de la joue qui nous avait frappés dès l'abord de notre malade nous est nettement révélée, formée par une tuméfaction importante, du maxillaire supérieur droit. En faisant ouvrir la bouche du malade, on voit le sillon gingivo-jugal supérieur comblé par une importante masse qui laisse les dents intactes, mais qui amincit considérablement la gencive. Là encore, il n'y a pas de crépitation parcheminée.

L'examen des autres appareils montre leur intégrité, du moins apparente cliniquement.

En particulier, l'auscultation de l'appareil cardio-pulmonaire

est normale, le ventre est souple, nullement douloureux, on ne trouve rien d'anormal, à la palpation, mise à part la masse ganglionnaire signalée plus haut.

Les muqueuses buccale et conjonctivale sont décolorées. La tension artérielle est normale. Les urines, d'aspect normal, ne contiennent ni sucre ni albumine.

Le malade est hospitalisé sur notre conseil. Il est adressé, le lendemain, salle Sédillot, dans le service de notre Maître, le Professeur DUBOUCHER, avec le diagnostic de séminome du testicule droit, et métastases osseuses multiples.

L'examen clinique, dont les données ont été exposées plus haut, a été complété par un examen radiologique, systématiquement complet, du squelette et du thorax ; il a montré l'intégrité radiologique de l'appareil pulmonaire. Au niveau des deux tibias, dans les régions métaphysaires également, on note un aspect de décalcification trabéculaire, pommelée, avec érosion de la corticale, sans aspect « explosif » de cette corticale, une simple solution de continuité dans l'aspect radiologique caractéristique d'une tumeur métastatique.

Au niveau du fémur gauche, l'aspect radiologique est à peu près normal, si on excepte une zone minime de raréfaction osseuse, analogue à celle décrite précédemment, paraissant se rapporter à une lésion débutante.

Le reste du squelette examiné attentivement, pièce par pièce, ne montre pas d'autres localisations.

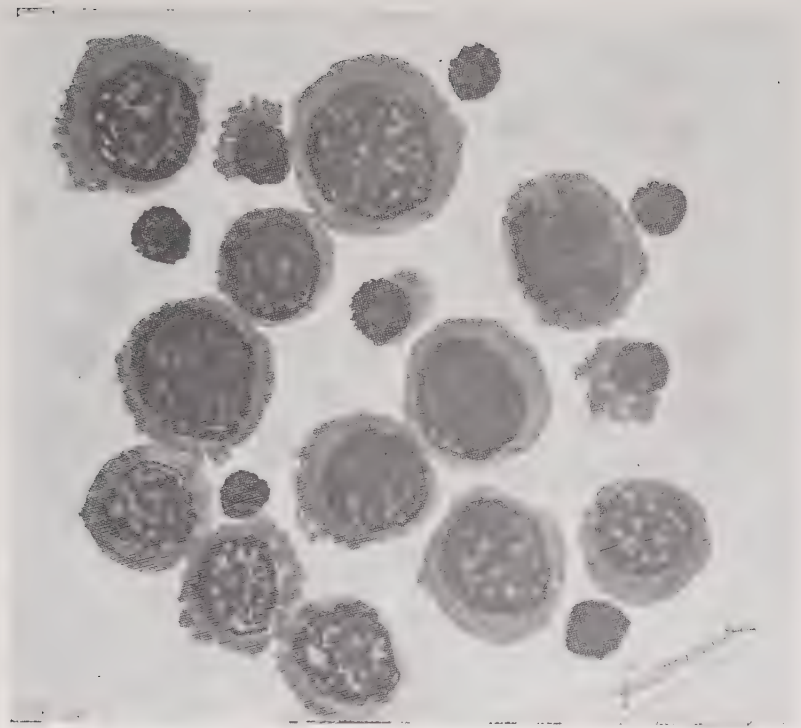
Nous avons ponctionné la tumeur testiculaire en pleine masse néoplasique, à l'aide d'une aiguille vétérinaire ordinaire. Le produit obtenu a été directement étalé.

Les différentes métastases ont été une à une ponctionnées à l'aide d'une aiguille vétérinaire.

En résumé, un homme atteint d'une tumeur du testicule droit, avec métastases osseuses multiples symétriques au niveau des membres inférieurs et du maxillaire supérieur droit, isolée ne s'accompagne d'aucune localisation pulmonaire.

Dans ces quatre cas, et au niveau de chacune des métastases osseuses ponctionnées, nous avons obtenu le même résultat microscopique. Nous en donnons un protocole commun :

Diapositive n° 1373 C. — Ponction d'un séminome testiculaire. Coloration à l'hémalun-carmin.
Mise en évidence d'une grande quantité de glycogène dans le cytoplasme des cellules
séreuses.



1°) *Frottis fixé au formal salé et colorés par l'hémalun-éosine.*

L'examen révèle la présence de nombreuses cellules, d'aspect monomorphe, encore que beaucoup soient un peu déformées.

Ces cellules sont, pour la plupart, régulièrement arrondies, leur diamètre est environ le double de celui d'une hématie.

Leur cytoplasme, lorsqu'il est limité, apparaît vacuolaire, légèrement éosinophile dans son ensemble. Souvent ce cytoplasme est tout à fait imprécis ; parfois même, il paraît manquer à peu près totalement.

Le noyau est assez volumineux, sa superficie est environ égale aux $\frac{2}{3}$ de la superficie totale de la cellule, il est riche en chromatine, assez fortement basophile, et contient un ou plusieurs nucléoles de diamètre relativement important.

Certains noyaux sont nettement en division directe. Et, même, en divers points du frottis, tous les stades de cette division peuvent être suivis.

A ces éléments qui n'ont pas leur raison d'être dans un testicule normal ou seulement enflammé, se trouvent mêlées quelques cellules sanguine.

2°) *Frottis fixés à l'alcool absolu, colorés à l'hémalun-éosine et au carmin de Best.*

Cette coloration nous donne une image tout à fait caractéristique. Les cellules néoplasiques montrent leur noyau très régulièrement entouré d'une inclusion cytoplasmique, fortement colorée au carmin, ce qui signe l'abondance du glycogène inclus dans le cytoplasme.

Par places, on trouve des traînées et des boules carminophiles isolées, mêlées à quelques noyaux en voie de dégénérescence pycnotique (artefact de l'étalement).

3°) *Frottis fixés à l'alcool absolu, colorés au May-Grüwald-Giemsa.*

Cette coloration nous fournit encore de belles images. Seulement, dans l'observation IV, elle nous a permis de mettre en évidence la « plastin-réaction » de Lipschutz.

4°) *Frottis fixés aux vapeurs d'acide-osmique et colorés à l'hématoxyline de Regaud et à la fuschine d'Altmann.*

Ces techniques nous ont permis de mettre en évidence la constitution mitochondriale du chondriome de ces cellules, constitution signalée par Bagozzi, en 1933.

En conclusion, l'étude cytologique permet, dans tous ces cas de tumeurs testiculaires et de métastases osseuses, d'affirmer le diagnostic de séminome.

Diagnostic qui fut d'ailleurs confirmé pour chacun de ces différents cas par la biopsie faite sur pièce opératoire.

En effet, pour les autres tumeurs testiculaires, le cytodagnostic donne des images différentes.

OBSERVATION V

Examen n° 1.498 C. — (Observation due à l'obligeance de Mr le Dr VERGOZ)

G... M..., âgé de 26 ans, est hospitalisé en Mai 1938, Salle Ambroise Paré, pour tumeur testiculaire volumineuse sans autres localisations métastatiques ganglionnaires ou autres.

L'intervention est faite les premiers jours de juin.

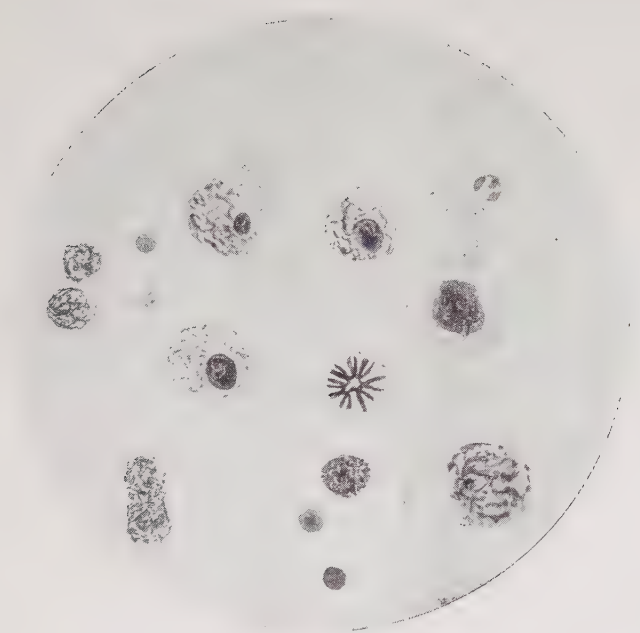
La tumeur a été ponctionnée directement en pleine masse. L'examen des frottis nous a donné les résultats suivants :

1°) *Frottis fixé au formol salé, coloré à l'hémalum-éosine.*

L'étalement montre de nombreux éléments de forme assez variée, pourvus d'un noyau volumineux, riche en chromatine, nettement basophile, contenant un nucléole très volumineux. Certains d'entre eux montrent des figures de mitoses typiques. D'autres sont en dégénérescence très avancée. Le cytoplasme est peu abondant, mais nettement limité, non vacuolaire et régulièrement éosinophile.

2°) *Frottis fixé à l'alcool absolu, coloré à l'hémalum-éosine, carmin de Best.*

examen n° 1.498 C. — Dessin à la chambre claire du frottis coloré à l'hémalum carmin de Best.
noter : l'absence de glycogène appréciable la présence de mitoses.



Cette coloration montre que les éléments néoplasiques ne présentent dans leur cytoplasme aucune trace de glycogène ; le carmin de Best est franchement négatif, de même d'ailleurs que le mucicarmin de Mayer, (absence de mucine).

3°) *Frottis fixé à l'alcool absolu, coloré au May-Grünwald-Giemsa.*

Cette technique ne nous a pas permis de mettre en évidence ici la « plastin-réaction » de Lipschutz.

En conclusion, les monstruosité cellulaires, l'aspect du noyau, sa richesse chromatinienne, ses figures de division atypiques, nous ont permis de poser le diagnostic de cancer. Mais l'absence de glycogène à l'intérieur du cytoplasme nous obligeait à croire qu'il ne s'agissait pas là d'un séminome.

La biopsie faite sur pièce opératoire a montré que la tumeur était un épithélioma papillo-canaliculaire (de type dit wolffien).

OBSERVATION VI

Examen n° 8.013 F. — (Observation due à l'obligeance de Mr le Pr SABADINI)

L... S..., âgé de 50 ans, est hospitalisé salle Louvet, en Mai 1938, pour tumeur testiculaire. Cliniquement, on posa le diagnostic de néoplasme.

La ponction a été pratiquée le 1^{er} Juin 1938, en pleine masse tumorale, suivant la technique habituelle.

Tandis que la première ponction n'avait ramené que du sang, la deuxième a ramené, en outre, de nombreux éléments figurés étrangers.

On note à l'examen, des noyaux très polymorphes, ronds, allongés, ovalaires, irrégulièrement étalés, sans nucléoles, à protoplasme très peu visible, sinon pas du tout.

Les uns rappellent des lymphocytes, les autres des cellules mésenchymateuses diverses, ou même des plasmocytes.

Absence totale de mitoses.

Le carmin de Best n'est retenu par aucun des éléments décrits.

Il ne semble donc pas s'agir de tumeur maligne. Cette étude cytologique, en revanche, nous a fait suspecter la spécificité.

L'examen histologique de la biopsie nous a montré qu'il s'agissait d'une syphilis nette absolument indiscutable.

OBSERVATION VII

Examen n° 8.298 F. — Observation due à l'obligeance
de Monsieur le Dr BERNASCONI)
Service d'Urologie de l'Hôpital Militaire Maillot.

Jeune soldat indigène hospitalisé pour tumeur du testicule gauche, du volume d'un poing environ. Les examens clinique, somatique et radiologique du squelette sont absolument négatifs.

La ponction a été faite le 12 Décembre 1938, suivant la technique habituelle.

La tumeur a été enlevée le 14 Décembre 1938.

L'examen des frottis nous a donné les résultats suivants :

1°) *Frottis fixé au formol salé, coloré à l'hémalum-éosine.*

L'examen des frottis a montré la présence de cellules tumorales monstrueuses, à noyau très riche en chromatine, et renfermant un nucléole très volumineux.

De plus, il existe de nombreuses divisions cellulaires typiques et atypiques.

2°) *Frottis fixé à l'alcool absolu, coloré au carmin de Best.*

La coloration au Carmin de Best n'a pas montré la présence de glycogène en abondance dans le cytoplasme de ces cellules.

Ces caractères cytologiques ont permis : - d'affirmer le caractère malin de la tumeur, - d'affirmer qu'il ne s'agissait pas de séminome.

NUMÉROS DES EXAMENS	DIAGNOSTIC CLINIQUE	CYTODIAGNOSTIC	DIAGNOSTIC BIOPSIQUE
1744 C	Cancer	Cancer Séminome affirmé	Séminome typique
8013 F	Cancer	Certain. pas cancer Syphilis ?	Syphilis typique
1385 C	Cancer	Cancer. Séminome	Séminome
1315 C	Cancer	Cancer. Séminome	Séminome
1498 C	Cancer	Cancer. Certain. pas Séminome	Epithélioma de type wolfien
7725 F	Cancer	Cancer. Séminome affirmé	Sémin. typique
8298 F	Cancer ? Inflammation chronique	Cancer. Certain. pas Séminome	Embryome Cancérisé

Tableau résumant les résultats obtenus dans sept cas de cancers
testiculaires.

L'examen biopsique de différentes parcelles prélevées sur la pièce opératoire a confirmé le cytodiagnostics et a montré qu'il s'agit d'un embryome cancérisé secondairement.

CONCLUSION

Le cytodiagnostics semble donc être une méthode permettant le diagnostic précis des cancers testiculaires.

B) DE LA FEMME

1°) *Cancers de la Vulve.*

Ces tumeurs malignes peuvent être considérées comme de simples tumeurs cutanées. Comme pour elles, le cytodagnostic permet d'affirmer un diagnostic précis. Dans deux cas, nous avons pu affirmer, par simple grattage, le diagnostic d'épithélioma qui fut confirmé par la biopsie.

2°) *Cancers du Vagin.*

Dans un cas de tumeurs du vagin, la ponction nous a permis, à l'examen cytologique du frottis, d'affirmer le diagnostic d'épithélioma que confirma un examen histo-pathologique.

3°) *Cancers de l'Utérus.*

a) *Du Col.* — De leur fréquence et de leur symptomatologie souvent imprécise ou atypique, le cytodagnostic des cancers du col de l'utérus tire son intérêt.

Historique

DANIEL et BABES, de Bucarest, ont les premiers, en 1927 appliqué avec succès la méthode cytologique au diagnostic des cancers du col de l'utérus. Après eux, FRANQUE, en 1931, PUENTE DUANY, en 1933, reprennent la question et publient de nombreuses observations personnelles.

En 1936, AGLIOLORO montre l'utilité de la biopsie par aspiration comme moyen de diagnostic en gynécologie,

et conseille de la substituer, toutes les fois que cela est possible, au curettage.

Tout récemment, à la séance du 7 juin 1938, de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Marseille, WAYSSIÈRE, MOOSINGER et CHOSSON rapportent 15 observations de lésions cervico-utérines, étudiées par prélèvements cytologiques.

Technique

La technique de prélèvement est fort simple, le grattage superficiel suffit le plus souvent ; on peut également pratiquer l'aspiration après ponction directe à l'aiguille.

Si le prélèvement est abondant et riche, l'étalement direct simple suffit le plus souvent. Dans le cas contraire, la centrifugation du produit obtenu peut être utilement pratiquée.

Les résultats

WAYSSIÈRE, MOOSINGER et CHOSSON se basant sur quinze cas personnels contrôlés par biopsies, arrivent à certaines conclusions.

Deux cas de cancers évidents cliniquement, furent facilement affirmés par l'étude des frottis. Dix cas de métrite furent aussi confirmés par examen cytologique. Enfin, pour trois cas douteux, le cytodagnostic avait fait dire, dans deux cas, cancer, alors que la biopsie a montré qu'il s'agissait de métrite, et pour le troisième

cas, le diagnostic de métrite fut confirmé par l'examen histologique.

Pour ces auteurs, dans les cas de cancers confirmés, on retrouverait sur les frottis :

- 1°) Une abondance de globules rouges ;
- 2°) Une absence de leucocytes ;
- 3°) Une desquamation cellulaire abondante ;
- 4°) La présence de placards endothéliaux ;
- 5°) La présence de cellules d'aspect anormal, caractérisées par :
 - un gigantisme cellulaire ;
 - un gigantisme nucléaire ;
 - la forme irrégulière et bourgeonnante du noyau ;
 - la binucléose.
- 6°) La présence de cellules en voie de mitose.

Ce signe n'aurait été relevé qu'une fois par les auteurs.

Nous avons pu examiner, par contrôle biopsique, dix-neuf cas de lésions cervico-utérines, pour lesquelles le diagnostic clinique de cancer a été signé, soulevé ou du moins suspecté.

NUMÉROS DES EXAMENS	DIAGNOSTIC CLINIQUE	CYTODIAGNOSTIC	DIAGNOSTIC BIOPSIQUE
7.802 F	Cancer affirmé	Inflammation Certainement pas cancer	Métrite ulcéreuse simple
7.825 F	Cancer	Cancer Epithélioma	Epithélioma
1.632 C	Cancer	Cancer Epithélioma	Epithélioma
449 C	Cancer ? Ulcération suspecte	Cancer Epithélioma	Epithélioma
500 C	Cancer ? Ulcération suspecte	Cancer Epithélioma	Epithélioma
705 C	Cancer	Cancer Epithélioma	Epithélioma Epithélioma
7.803 F	Ulcération suspecte	Cancer Epithélioma	Métrite ulcéreuse banale
7.805 F	Cancer affirmé	Inflammat. banale Certainement pas cancer	Epithélioma
1.773 C	Cancer possible	Cancer Epithélioma	Epithélioma
1.779 C	Lésion suspecte	Cancer Epithélioma	Epithélioma
1.752 C	Cancer possible	Cancer Epithélioma	Epithélioma
1.783 C	Lésion douteuse	Cancer Epithélioma	Epithélioma
1.788 C	Ulcération suspecte	Cancer Epithélioma	Epithélioma
1.766 C	Cancer possible	Cancer Epithélioma	Epithélioma exocervical
U C I	Cancer	Cancer Epithélioma	Epithélioma cylindrique
1.307 C	Ulcération suspecte	Cancer Epithélioma	Epithélioma
1.783 C	Cancer	Cancer Epithélioma	Epithélioma
1.983 C	Ulcération douteuse	Cancer Epithélioma	Epithélioma
8.157 F	Lésion suspecte	Cancer Epithél. spino-cellulaire	spino-cellulaire

Tableau résumant les résultats du cytodagnostic dans dix neuf
cas de cancers cervico-utérins

Dans 7 cas de cancers affirmés cliniquement, le cytodiagnostics n'a confirmé le diagnostic clinique que dans 5 cas seulement, pour les autres, il a permis d'affirmer le caractère inflammatoire, métritique de la lésion, — diagnostic d'ailleurs confirmé par examen biopsique. (Examens n° 7.805 F et 7.802 F).

Dans les 12 autres cas, alors que cliniquement le diagnostic de cancer ne put être affirmé, il le fut par examen cytologique, sans réserve.

Pour ces 19 cas, l'examen histo-pathologique confirme toujours le cytodiagnostics.

Pour les 17 cas de cancers ainsi examinés, l'étude microscopique des frottis nous a donné sensiblement les mêmes résultats, nous en donnons ci-dessous le protocole commun :

1°) *Frottis fixé à l'alcool absolu, coloré à l'hémalum éosine :*

L'examen microscopique montre, parmi de nombreuses cellules du sang : hématies et *leucocytes*, la présence de grandes cellules ayant une taille égale à 20 microns environ.

Ces cellules ont un noyau très grand, très irrégulier et fortement basophile.

Ces noyaux sont formés de mottes chromatiniques irrégulières, disposées sans ordre, ils sont limités à leur périphérie par une membrane très distincte.

La plupart d'entre eux présente un ou plusieurs nucléoles disposés contre la périphérie.

Il existe en outre de nombreuses figures de divisions directes et indirectes ; l'index mitotique nous est toujours apparu fort élevé.

On reconnaît en outre sur ces frottis la présence de nombreuses dégénérescences nucléaires.

Les cytoplasmes sont légèrement éosinophiles, certains sont vacuolaires.

2°) *Frottis fixé à l'alcool absolu, coloré au carmin de Best.*

Cette coloration nous a montré dans tous les cas la présence de glycogène en quantité importante dans les cytoplasmes.

Ce signe semble être de grande valeur, sur tous les frottis de cols métritiques, il s'est toujours montré négatif.

C'est sur l'absence de glycogène dans le cytoplasme et l'absence de caractères nucléaires typiques que s'est basé notre diagnostic d'ecto-cervicite, au cours des examens n° 7.802 F et 7.805 F. Malgré le diagnostic clinique qui semblait évident.

3°) *Frottis fixé à l'alcool absolu, coloré au May-Grünwald-Giemsa.*

Cette coloration ne nous a jamais montré évidente la « plas-tin-réaction ».

Ainsi, ces résultats nous permettent de penser comme WAYSSIÈRE, MOOSINGER et CHOSSON que :

La présence de cellules d'aspect anormal, caractérisées par un gigantisme cellulaire ou nucléaire, la forme irrégulière de leur noyau, la binucléose évidente, la présence de cellules en voie de mitoses sont de bons signes.

Cependant, nous pensons qu'il faille leur adjoindre la présence de glycogène dans le cytoplasme. Signe qui s'est toujours montré fidèle.

Par contre, nous ne pensons pas que l'abondance de globules rouges et l'absence de leucocytes aient quelque valeur.

L'abondance d'hématies nous paraît dépendre pour les frottis de col utérin, comme d'ailleurs pour les

ponctions de n'importe quelles autres tumeurs, du mode de prélèvement.

Nous avons retrouvé dans tous les cas de cancer examinés la présence de leucocytes, ce fait nous paraît banal, car le plus souvent, les cancers du col de l'utérus sont des lésions rapidement infectées secondairement.

CONCLUSION

Il semble donc que le cytodiagnostics puisse rendre de notables services et que la simplicité avec laquelle il peut être pratiqué, fasse de lui une méthode pratique en clinique courante. Pouvant être fait de façon parallèle avec une biopsie, il doit être préféré aux méthodes biochimiques de diagnostic.

IV. — CANCERS OSSEUX

De tous les cancers, les néoplasies osseuses sont de beaucoup celles qui, le plus souvent, ont été jusqu'alors identifiées par ponction.

En effet, la biopsie de l'os est une véritable intervention chirurgicale qui nécessite, le plus souvent, un acte opératoire fort important, car le prélèvement doit être fait dans une région profonde et souvent très vascularisée. C'est d'ailleurs pour cette dernière raison que la biopsie des tumeurs osseuses est considérée par de nombreux auteurs comme fort dangereuse, favorisant l'essaimage du cancer.

A l'opposé, la ponction est un acte fort simple, facilement accepté par le patient et sans danger. Cette technique, en outre, offre le plus souvent des données histologiques et cytologiques suffisantes pour affirmer un diagnostic précis.

Historique

Depuis 1930, MARTIN et ELLIS, dans leur étude d'ensemble, ont publié cinq cas de tumeurs osseuses diagnostiquées par ponction. Un an plus tard, COLEY, SHARP et ELLIS, reprenant en août 1931, l'étude du diagnostic des tumeurs osseuses par ponction, rapportent trente cinq observations. Seulement, dans un cas, le diagnostic n'a pu être précisé. Dans une vingtaine de cas, la biopsie a pu être facilement faite, elle a confirmé toujours le diagnostic cytologique.

LOMBARD et LEGENISSEL d'Alger, ont publié en 1935. deux cas de myélomes diagnostiqués par ponction.

HARDANT et MOUCHET insistent eux aussi sur la valeur de la ponction, bien supérieure à celle de la biopsie, dans le diagnostic des différentes lésions osseuses.

En 1937, MALLET et LEFEVRE affirment que, chaque fois qu'il leur a été donné de vérifier histologiquement la nature des raréfactions osseuses, au cours des cancers métastatiques, ils ont trouvé presque toujours des cellules néoplasiques.

R. SOEUR, la même année, au sujet d'une étude sur la biopsie des tumeurs osseuses, montre les dangers de la biopsie.

« la biopsie est un mode d'examen dangereux ; elle doit être faite extemporanément, le sujet étant prêt à subir l'amputation éventuelle ».

L'auteur oppose, en outre, le rôle important de la biopsie par aspiration.

Technique

La technique de la ponction des tumeurs osseuses est très voisine de la technique générale de ponction des tumeurs. Cependant, pour le cas envisagé, certaines particularités doivent être précisées.

Le choix du point le plus favorable pour la ponction est délicat et souvent difficile en raison de la profondeur même de la tumeur. D'autre part, certaines tumeurs peuvent être, surtout au début de leur évolution,

encapsulées par une véritable gangue de matière osseuse dure, plus ou moins intacte.

C'est pour ces deux raisons que l'exploration radiologique de l'os atteint nous paraît indispensable avant la ponction.

Si la radiographie montre une solution de continuité en quelque point que ce soit, ce point doit être considéré comme point d'élection.

L'anesthésie locale des téguments et des tissus sous-jacents à la tumeur doit être aussi minutieuse que possible, afin de rendre la ponction aisée et bien supportée.

Toutefois, l'anesthésie n'est pas indispensable, et, couramment, la ponction sternale est, de nos jours, pratiquée sans infiltration préalable.

L'instrumentation est évidemment variable, elle doit être choisie de manière judicieuse. L'aiguille ordinaire peut suffire dans les cas où la cuticule est effondrée ou réduite à une mince pellicule. Dans certains cas, au contraire, une coque osseuse assez épaisse doit être perforée, et on doit alors user des différents trotarts (trocart à filetage hélicoïdal du Dr. Etienne Cohen Solal. Cf. Chapitre II).

L'examen cytologique des éléments retirés peut se faire, indifféremment, après étalements simples, ou après inclusion dans la paraffine.

Critique de la méthode

Il est évident que, dans le cas particulier, les avantages communs et désavantages de la méthode peuvent être cités. Simplicité de la technique, manœuvre facilement acceptée par le patient, rapidité du diagnostic permettant une thérapeutique précoce.

L'apport de sang dans l'aiguille et de cellules étrangères à la tumeur explorée sont de petits inconvénients desquels il est possible de se garantir facilement.

Les résultats

Nombreuses sont les observations de tumeurs des os diagnostiquées par ponction.

Martin et Ellis, dans leur étude générale publiée en 1930, en rapportent quatre observations.

OBSERVATION 1

Tumeur du maxillaire inférieur. Le diagnostic clinique posé fut celui de sarcome. La ponction fut pratiquée au niveau d'une alvéole en plein centre de la tumeur. Elle permit de poser histologiquement le diagnostic de chondro-sarcome, diagnostic qui, du reste, fut confirmé par une biopsie faite suivant la technique habituelle.

OBSERVATION 2

Tumeur de l'humérus. Les caractères cliniques de la tumeur ont permis de dire qu'il s'agissait vraisemblablement d'un sarcome. La ponction de la tumeur fit poser, à l'examen de l'étalement, le diagnostic d'ostéosarcome, diagnostic qui fut également confirmé par la biopsie.

OBSERVATION 3

Tumeur de l'omoplate. Cliniquement, sarcome. La ponction de la tumeur montre qu'il s'agit d'un sarcome à cellules fusiformes, vraisemblablement ostéogénique.

OBSERVATION 4

Tumeur du pelvis. La ponction directe de la masse tumorale, l'examen histologique des éléments retirés montre qu'il s'agit de cellules cartilagineuses atypiques, avec caractères de malignité, ce qui permet d'affirmer qu'il s'agissait d'un chondro-sarcome.

COLEY, SHARP et ELLIS, reprenant en août 1931, l'étude du diagnostic des tumeurs osseuses par ponction, rapportent trente cinq observations présentées dans le tableau suivant :

NUMÉROS DES OBSERVATIONS	OS PONCTIONNÉ	DIAGNOSTIC CLINIQUE	DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE
I. - M.G.	Omoplate	Sarcome	Tumeur maligne primitive
II. - S.S.	Ilion	Métastase d'un cancer thyroïdien	Cancer secondaire
III. - N.M.	Maxillaire	Tumeur à cellules géantes	Epulis
IV. - J.Z.	Humérus	Ostéo-Sarcome	Tumeur osseuse primitive
V. - A.F.	Phalange	Discussion entre inflammation ou tumeur	Tumeur à cellules géantes
VI. - L.W.	Métastase	Tumeur osseuse maligne	Tumeur maligne médullaire
VII. - J.W.	Omoplate	Tumeur osseuse primitive	Ostéite fibro-kystique
VIII. - H.S.	Ilion	Ostéo-Sarcome	Ostéo-Sarcome
IX. - J.D.	Ilion	Métastase d'un cancer thyroïdien	Cancer métastatique
X. - P.V.	Maxillaire supérieur	Tumeur du sinus	Destruction osseuse Cancer
XI. - C.G.	Ilion	Ostéochondro- sarcome	Ostéochondro- sarcome
XII. - I.G.	Côte	Myélome endothélial	Myélome endothélial
XIII. - A.Y.	Clavicule	Myélome endothélial	Myélome endothélial
XIV. - F.H.	Fémur	Ostéosarcome ou angio sarcome	Ostéo-Sarcome
XV. - L.B.	Maxillaire supérieur	Cancer	Tumeur destructive
XVI. - S.K.	Fémur	Tumeur osseuse primitive	Ostéo-Sarcome
XVII. - C.R.	Ilion	Tumeur osseuse primitive	Exostose sans caractère

DIAGNOSTIC FAIT PAR PONCTION	DIAGNOSTIC FAIT SUR BIOPSIE OPÉRATOIRE
Ostéo-sarcome à cellules fusiformes	Confirme le diagnostic fait par ponction.
Tumeur maligne	La biopsie du corps thyroïde confirme le diagnostic fait par ponction.
Epulis typique à cellules géantes	La biopsie confirme le diagnostic à la ponction.
Sarcome à cellules fusiformes, c'est-à-dire : Ostéo-Sarcome	L'inclusion en paraffine confirme le diagnostic fait par la ponction
Pus et liquide fibrineux Tuberculose probable	La biopsie confirme le diagnostic de Tuberculose
Tumeur maligne non systématisée	Pas de biopsie.
Rares cellules fusiformes, faisant penser à un sarcome. Pas de diagnostic particulièrement défini.	Pas de biopsie.
Cellules tumorales de type bénin. Diagnostic non affirmé, en désaccord avec la clinique.	Pas de biopsie.
Cancer métastatique	Pas de biopsie.
Sarcome osseux. Sarcome à cellules fusiformes. Pas une forme typique de tumeur osseuse	La biopsie confirme le diagnostic fait à la ponction.
Masses atypiques de cartilage, pouvant provenir d'un chondrosarcome ou d'un chondrome.	Pas de biopsie.
Myélome	L'inclusion à la paraffine confirme le diagnostic fait par la ponction.
Pus. Absence de cellules tumorales.	Pas de biopsie.
Tumeur à cellules géantes, ressemblablement myosarcome	Pas de biopsie.
Chondrosarcome	La biopsie confirme le diagnostic
Tumeur maligne à cellules géantes	Pas de biopsie.
Impossibilité de faire un diagnostic	Vraisemblablement : Ostéo — Sarcome

NUMÉROS DES OBSERVATIONS	OS PONCTIONNÉ	DIAGNOSTIC CLINIQUE	DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE
XVIII. - S.B.	Clavicule	Tumeur osseuse primitive	Destruction osseuse sans caractère
XIX. - C.P.	Sternum	Ostéo-Sarcome	Ostéo-Sarcome
XX. - P.Z.	Côte	Myélome multiple	Destruction osseuse
XXI. - M.G.	Fémur	Ostéo-Sarcome	Destruction osseuse sans caractère
XXII. - S.P.	Crâne	Cancer métastatique	Cancer métastatique
XXIII. - D.A.	Crâne	Cancer métastatique	Cancer métastatique
XXIV. - A.K.	Fémur	Myélome endothélial	Myélome endothélial
XXV. - A.P.	Maxillaire inférieur	Ostéo-Sarcome	Destruction osseuse
XXVI. - B.M.	Péroné	Ostéo-Sarcome	Ostéo-Sarcome
XXVII. - P.M.	Côte	Chondrosarcome	Chondrosarcome
XXVIII. - N.C.	Sternum	Epithélioma thyroïdien métastatique	Destruction osseuse
XXIX. - M.R.	Tibia droit	Fibrosarcome	Ostéo-Sarcome
XXX. - G.G.	Région sacro-iliaque	Ostéo-Sarcome	Epithélioma secondaire
XXXI. - L.B.	Côte	Epithélioma secondaire	Multiples métastases
XXXII. - J.W.W.	Calcaneum	Sarcome	
XXXIII. - A.L.	Maxillaire	Tumeur cellules géantes	Ostéo-Sarcome
XXXIV. - I.A.	Sternum	Epithélioma thyroïdien métastatique	Tumeur métastatique
XXXV. - H.E.M.	Humérus	Ostéo-Sarcome	Ostéo-Sarcome

DIAGNOSTIC FAIT PAR PONCTION	DIAGNOSTIC FAIT SUR BIOPSIE OPÉRATOIRE
Myélome	Pas de biopsie.
Chondrosarcome	Pas de biopsie.
Tumeur maligne non systématisable	Tumeur maligne - Myélome
Ostéo - Sarcome	Pas de biopsie.
Cellules tumorales sans caractère.	Pas de biopsie.
Cancer	Pas de biopsie.
Cellules tumorales sans caractère.	Pas de biopsie.
Cellules d'un ostéo - sarcome	La biopsie confirme le diagnostic
Ostéo - Sarcome	La biopsie confirme le diagnostic
Chondrosarcome	Pas de biopsie.
Cancer	Pas de biopsie.
Ostéo - Sarcome	Sarcome
Ostéo - Sarcome	Adéno-sarcome secondaire
Tumeur maligne, secondaire.	Pas de biopsie
Cellules tumorales de grande malignité. Myélome.	La biopsie confirme le diagnostic
Chondrosarcome	La biopsie confirme le diagnostic
Tumeur maligne, pouvant être thyroïdienne - architecture alvéolaire.	Pas de biopsie.
Ostéo - Sarcome	La biopsie confirme le diagnostic

Ces observations mettent bien en évidence l'intérêt de la ponction et confirment sa valeur différentielle. Les auteurs y insistent.

Les résultats obtenus par la ponction, dans le diagnostic des tumeurs osseuses, ne s'arrêtent pas là.

Mallet et Lefèvre affirment (1937) que, chaque fois qu'il leur a été donné de vérifier histologiquement la nature des raréfactions osseuses au cours des cancers métastatiques, ils ont trouvé, presque toujours, des cellules néoplasiques. Devant la difficulté d'obtenir, sur le vivant, de véritables biopsies osseuses, les auteurs préconisent la ponction aux points radiographiques de destructions osseuses, de manière élective. Bien plus, dans tous les cas de cancer, la ponction sternale a pu révéler à ces auteurs la présence de cellules néoplasiques, alors que rien n'en faisait soupçonner, cliniquement, l'existence dans cet os. Nous y reviendrons plus loin. (Cf. « La ponction sternale chez les cancéreux »).

R. Soeur, la même année, au sujet d'une étude sur la biopsie des tumeurs osseuses, et de la curabilité des sarcomes ostéogéniques, montre les dangers de la biopsie : « La biopsie est un mode d'examen dangereux ; elle doit être faite extemporanément, le sujet étant prêt à subir l'amputation éventuelle ». L'auteur montre en outre le rôle de la biopsie par aspiration au trocart.

Résultats personnels

Nous avons eu l'occasion de pratiquer différentes

ponctions de tumeurs osseuses, primitives et secondaires.

OBSERVATION I

(Due à l'obligeance de notre frère, le Docteur Léon COHEN SOLAL)

Tumeur du maxillaire inférieur, diagnostiquée par ponction directe de la masse tumorale à l'aiguille vétérinaire. Diagnostic confirmé par l'examen biopsique d'une métastase ganglionnaire

Examen n° 7 666 F.

C... M..., enfant indigène de six ans et demi, nous est amené pour tuméfaction importante de la joue gauche et du cou. Depuis quelques mois, l'enfant était traité pour « ostéite chronique », par application de cataplasmes, de compresses chaudes et de pommades.

Il s'agit d'une tuméfaction diffuse, étendue, depuis la branche montante du maxillaire jusqu'au trou mentonnier, tuméfaction globale, se continuant vers le cou, uniforme, sans points fluctuants à la palpation, sans infiltration de la peau, sans adhérence de celle-ci au squelette.

La tuméfaction osseuse donc, atteint le corps de l'os maxillaire inférieur, boursoufle la table interne. En effet, elle est perceptible par la bouche, sous la forme d'un gros bourrelet tuméfiant la gencive, qui n'est ni ulcérée, ni infectée, mais amincie par la tuméfaction sous-jacente, et, quoique saine, saigne au contact du doigt.

Il existe une ébauche de circulation collatérale, quelques marbrures veineuses, partant de l'angle maxillaire, remontant vers la région temporale.

L'ensemble tumoral est absolument indolore à la palpation, à la pression, à l'ébranlement latéral. Il existe dans la région sous-maxillaire gauche, un ganglion légèrement augmenté de volume, indolore, non inflammatoire, non entouré de périadénite.

L'état général est atteint, le teint pâle, presque cireux, les conjonctives sont décolorées.

Le diagnostic clinique de sarcome du maxillaire inférieur gauche fut posé.

Examen radiologique. — (Mr le Médecin Capitaine JALLET).

L'examen est rendu très difficile par l'indocilité du sujet qui pleure et bouge sans cesse. Quoiqu'il en soit, on peut obtenir deux clichés du maxillaire inférieur gauche, face et profil, qui révèlent l'existence d'une raréfaction osseuse de tout l'hémi-maxillaire gauche, mais portant surtout sur la branche montante gauche du maxillaire inférieur. Celle-ci représente une trabéculatation osseuse anarchique, elle est souflée et des particules osseuses sont observées dans les parties molles jugales voisines.

Par endroits, la corticale osseuse détachée paraît rompue.

Conclusions. — Aspect en faveur d'un ostéo-sarcome développé aux dépens de l'hémi-maxillaire inférieur gauche.

Le *cytodiagnostic* de la tumeur par ponction directe nous a donné les résultats suivants :

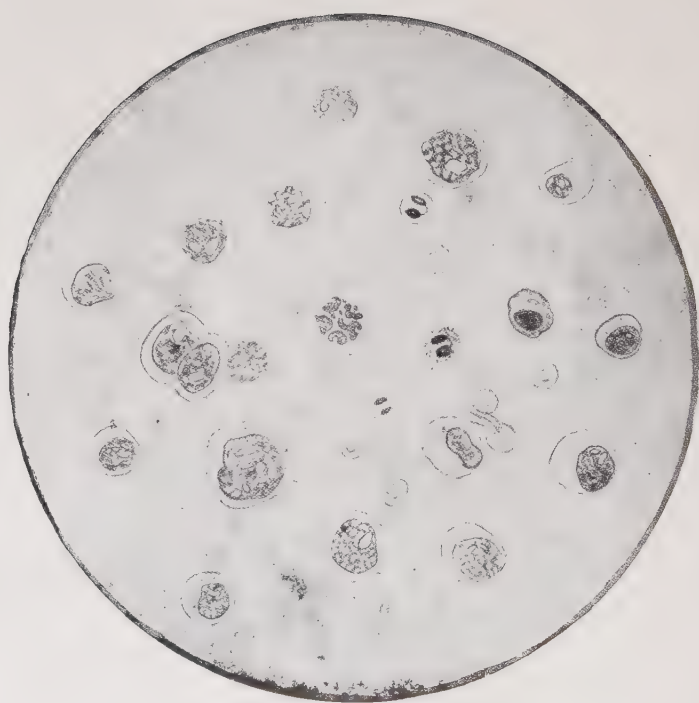
La ponction a été faite par voie endobuccale, directement à l'aide d'une aiguille vétérinaire. Le produit obtenu par l'aspiration a été étalé sur différentes lames qui ont été respectivement fixées au formol salé, à l'alcool absolu, aux vapeurs d'acide osmique.

Il a été fait différentes colorations : hémalun-éosine, Giemsa.

L'examen microscopique du frottis coloré à l'hémalun-éosine montre parmi les éléments du sang, relativement peu nombreux, la présence de flaques tissulaires d'importances variées.

Ces flaques sont, pour la plupart formées d'éléments cellulaires remarquables par la monstruosité et l'inégalité de leurs noyaux. Ceux-ci ont un diamètre égal à environ trois ou quatre hématies, ils présentent des masses chromatiniennes fort inégales, leur donnant un aspect caractéristique. On note, pour la plupart, la présence d'un nucléole fort gros, environ égal à une hématie. Certains noyaux, au contraire, ont un état vacuolaire tout à fait remarquable.

Il existe de nombreuses figures mitotiques des plus irrégu-



Examen n° 1.173 C. - Dessin à la chambre claire du frottis fixé au Bonin, coloré à l'hémalum
éosine.

Le frottis montre avec quelques éléments du sang, la présence d'éléments tumoraux plus gros. Le diamètre égal à deux ou trois fois celui d'une hématie. Le noyau apparaît nucléolé, avec un réseau nucléaire, irrégulier. L'un des éléments montre une plaque équatoriale. Un autre montre un noyau étiré : amorce d'amarose. Dans l'ensemble, on remarque l'aspect monomorphe de tous ces éléments tumoraux.

lières, les unes présentent trois et même quatre pôles de division, tandis que d'autres sont nettement des images d'amitose typique.

Le cytoplasme de ces éléments est fort peu important, il est réduit dans la majorité des cas à un mince liseré encerclant de façon très irrégulière le noyau.

En résumé, à l'examen, on est frappé par l'architecture respectée des éléments, la monstruosité et l'irrégularité des noyaux, la non homogénéité de la chromatine, les figures atypiques de division, l'importance du nucléole, et enfin, la faible importance du cytoplasme.

La coloration au Giemsa permet de confirmer tous les résultats obtenus par l'examen du frottis précédent ; cependant on ne relève pas, pour ces éléments, l'existence de la « plastrin-réaction » de Lipschütz.

Le syndrome histologique caractérisant les éléments cellulaires retirés par ponction, montre que nous sommes en présence d'une tumeur maligne, syndrome qui confirme le diagnostic clinique et radiologique, et qui fait suspecter un réticulo-sarcome.

L'examen biopsique du ganglion métastatique confirme ce diagnostic.

OBSERVATION II. — *Examen n° 1.173 C.* (Malade de M. le Professeur LOMBARD)

Il nous a été adressé un frottis de ponction d'une tumeur du maxillaire gauche.

L'examen du frottis montre l'existence de grands éléments cellulaires ayant un diamètre égal à environ trois hématies

Leur cytoplasme est peu important ; il est réduit à un mince liseré entourant le noyau. Parfois il apparaît vacuolaire. Leur noyau, fort important, est de morphologie et d'aspect différents, parfois bourgeonnant et peu chromophile, parfois picnotique et très basophile.

Il existe de très volumineux nucléoles.

On note, en outre, la présence de nombreuses divisions cellulaires directes et indirectes.

Ce syndrome microscopique nous a permis de poser le diagnostic de tumeur maligne.

OBSERVATION III. — *Examen n° 1.134 C.* (Frottis d'une ponction d'une tumeur du tibia, adressé par Mr le Professeur LOMBARD).

Il a été pratiqué sur le frottis les colorations habituelles. L'examen de la lame au faible grossissement montre une nappe cellulaire régulière, très dense et très riche en éléments ; ce qui frappe au premier coup d'œil, c'est la monotonie de cette nappe, monotonie surtout caractérisée par la grosseur relative des noyaux en égard au cytoplasme que l'on devine très difficilement.

En effet, à un plus fort grossissement, ces éléments nombreux montrent un noyau fort volumineux, irrégulier, bourgeonnant, riche en chromatine, celle-ci est disposée en mottes plus ou moins grosses, plus ou moins compactes.

Certains noyaux présentent un nucléole très gros, le plus généralement excentrique. D'autres sont en voie de dégénérescence typique.

On note l'existence de nombreuses mitoses et amitoses des plus atypiques. Certaines divisions indirectes montrent plusieurs pôles de division : 4 et même davantage. A côté de ces figures de Karyokinèse, existent des figures nettes de division amitotique, ce qui signe de façon indiscutable le caractère malin de la tumeur.

Ce syndrome microscopique en accord parfait avec le syndrome clinique, fait poser le diagnostic de réticulo-sarcome. Il a été pratiqué une biopsie de cette tumeur. L'examen microscopique de la coupe montre qu'il s'agit d'un réticulo-sarcome tout à fait typique.

OBSERVATION IV. — *Examen n° 7.594 F.* (due à l'obligeance de Mr le Docteur LAGROT)

Frottis d'une ponction sur pièce opératoire d'une laminectomie pour syndrome de compression médullaire.

Diagnostic posé : Tumeur maligne. Diagnostic confirmé par la biopsie qui fait affirmer le diagnostic de réticulo-sarcome indifférencié.

D... M..., âgé de douze ans, est vu le 5 Novembre 1936, pour douleurs rachidiennes. En janvier 1931, tombé d'un premier étage, il aurait eu une fracture de crâne. Des douleurs lombaires apparaissent au cours du premier semestre de l'année 1936. Elles attirent peu l'attention et les parents ne les signalent que beaucoup plus tard.

En Juillet 1936, à la suite d'une chute, il ressent une vive douleur lombaire pendant quelques jours, sans interrompre pour cela son **activité**.

En Août 1936, il tombe de bicyclette, est projeté sur le remblai de la route, perd connaissance quelques minutes et souffre beaucoup du dos.

Mais il peut rentrer chez lui en marchant, soutenu par quelqu'un.

Un chirurgien constate une demi-heure après une rigidité de la colonne et une douleur au tassement de celle-ci.

Les douleurs dorsales continuent à la reprise de la marche. Fin Octobre, nouvelle chute, le malade ressent une douleur très violente qui dure jusqu'au 5 Novembre, date de notre examen.

A cette date, l'appui de la douzième dorsale réveille une douleur exquise. On constate une angulation latérale et une rigidité de ce segment de la colonne vertébrale.

La radiographie montre un tassement de la moitié droite de la douzième dorsale, mais tous les disques ne semblent pas lésés.

L'enfant continue de souffrir et la déviation s'accroît dans les quinze jours suivants. On pense à une fracture de la colonne et l'on pratique l'opération d'Albee, le 25 novembre 1936.

L'enfant reste couché 4 mois sur le ventre et deux mois sur le dos. Il se lève progressivement en Mai 1937, il a grossi de 5 kgs et a grandi de plus de 20 cm. Il peut reprendre jusqu'en Août une grande activité.

Le 10 Août débutent de violentes douleurs dorsales, irradiées vers la hanche droite, celles-ci deviennent de plus en plus vio-

lente et le malade maigrit. Le 22 Août, on relève des signes légers de paraplégie avec anesthésie des membres inférieurs dans le domaine des sciatiques. Le 28 Août, il existe une paraplégie presque totale, vraisemblablement par compression médullaire, à la hauteur de la 1^{re} dorsale. Le lipodol intra-rachidien confirme le diagnostic.

On fait une radiographie. On note une décalcification de la 12^e dorsale, et surtout l'existence d'une masse globuleuse médiane débordant les deux bords de la colonne et dessinant une ombre homogène en avant de la onzième, de la douzième dorsales, et de la première lombaire.

Le 9 septembre, on intervient ; on ouvre le canal médullaire, on n'aperçoit pas d'agent de compression, la moelle paraît avoir un aspect normal. Cependant, entre elle et le rachis, il existe une sorte de voile membraneux, rougeâtre, granuleux, que l'on prélève directement.

Examen histologique n° 7.594 F. — après étalements, fixation et colorations habituelles.

L'examen montre de nombreux éléments cellulaires.

Les noyaux sont d'une taille grande, mais assez uniforme, clairs, ovalaires, pourvus d'un fin réseau chromatinien et d'un seul nucléole volumineux. Ils sont parfois boudinés et irréguliers, mais jamais franchement monstrueux.

En revanche, certains ont une chromatine en mottes, et, en certains points, sont franchement picnotiques.

Les mitoses sont peu nombreuses mais atypiques.

Le cytoplasme est spumeux, vacuolaire, faiblement basophile, mais clair.

Le carmin de Best montre l'absence de glycogène dans ce dernier.

L'examen histologique portant sur la pulpe granulomateuse et sur les lames vertébrales, montre qu'il s'agit d'un sarcome d'Ewing.

OBSERVATION V. — Examen n° 5.196 F.

Frottis d'une ponction d'une tumeur de l'extrémité supérieure du péroné. Diagnostic microscopique : myélome mixte, myélo-

blastome et myélocytome, adressé au Laboratoire d'Anatomie Pathologique par Mr le Professeur LOMBARD).

L'examen du frottis montre une abondance considérable d'éléments cellulaires volumineux à noyaux basophiles.

Les uns présentent un noyau rond, clair, offrant à l'immersion une structure chromatinienne franchement réticulée. Certains d'entre eux sont nucléolés.

D'autres, légèrement plus volumineux, présentent un noyau plus gros, plus coloré, à chromatine plus grossière. Leur cytoplasme est uniforme et variablement neutrophile ou légèrement basophile. Il n'existe pas d'éléments éosinophiles.

On trouve, en outre, des polynucléaires typiques.

Il existe de nombreuses figures de division cellulaire, les unes directes, les autres indirectes. Parmi les figures de division indirecte, on note l'existence de toutes les variétés, ce qui signe le caractère néoplasique du frottis. Il s'agit donc d'un myélome myéloblastique et myélocytique.

OBSERVATION VI. — Examen n° 1.744 C.

Tumeurs osseuses métastatiques.

Ponctions de métastases multiples d'un volumineux séminome testiculaire. (Cf. chapitre précédent).

L'examen des différents frottis obtenus a donné les mêmes résultats que la ponction de la tumeur testiculaire elle-même.

Cet examen montre en effet la présence de nombreuses cellules, pour la plupart, régulièrement arrondies, leur diamètre est environ la double de celui d'une hématie.

Leur cytoplasme ; lorsqu'il est limité, paraît vacuolaire, légèrement éosinophile dans son ensemble. Souvent ce cytoplasme est tout à fait imprécis ; parfois même, il paraît manquer à peu près totalement.

Le noyau est assez volumineux, sa superficie est environ égale aux deux tiers de la superficie totale de la cellule, il est riche en chromatine, assez fortement basophile, et contient un ou plusieurs nucléoles, de diamètre relativement important.

Certains noyaux sont nettement en division directe, et même, en divers points du frottis, tous les stades de cette division peuvent être suivis.

A ces éléments, se trouvent mêlées quelques cellules sanguines isolées.

La coloration au carmin de Best, après fixation à l'alcool absolu, donne une image tout à fait caractéristique. Les cellules néoplasiques montrent leur noyau très régulièrement entouré d'une inclusion cytoplasmique, coloré au carmin, ce qui signe l'abondance du glycogène inclus dans le cytoplasme.

Ces résultats sont identiques à tous ceux que nous avons obtenus par les différents examens de ponctions de séminomes testiculaires, ce qui nous a permis d'affirmer le caractère secondaire de ces tumeurs osseuses. (Aspect que nous avons décrit pour la première fois avec notre Maître, Mr le Professeur MONTPELLIER, en septembre 1938).

En outre, sur ces frottis, nous avons mis en évidence la « plastin-réaction » de Lipschutz.

OBSERVATION VII. — Examen n° Lg (2). — Observation due à l'obligeance de Mr le Professeur agrégé DUBOUCHER

Métastase d'un épithélioma gastrique au niveau du fémur droit., diagnostic par ponction, confirmée par biopsie, sur pièce nécropsique.

L'étude cytologique de la ponction de la tumeur osseuse a donné les mêmes résultats que ceux donnés par l'étude cytologique du liquide gastrique. (Cf. Liquides gastriques, observation n° II).

OBSERVATION VIII. — Examen n° 8.421 F. — Observation due à l'obligeance de Mr le Professeur RAYNAUD

Malade âgé de 56 ans, hospitalisé salle Hardy pour tuméfactions multiples des membres et du crâne. L'examen clinique et l'exploration radiologique conclurent au diagnostic de maladie de Paget.

La ponction de la diaphyse fémorale nous a permis d'affirmer

le diagnostic d'épithélioma métastatique. L'examen biopsique a confirmé ce résultat.

OBSERVATION IX. — Examens n° 8.306 F et 8.396 F. Observation due à l'obligeance de Mr le Professeur COSTANTINI

Malade européenne, âgée de 36 ans, adressée de l'Hôpital civil de Constantine (service de Mr le Docteur OULIE), pour traitement radiothérapique d'un ostéo-sarcome de l'aile iliaque droite diagnostiqué par biopsie. (Examen n° 8.306 F.).

Peu de jours après la série des irradiations, sont apparues deux formations tumorales du crâne, rapidement croissantes.

La ponction de ces formations nous a permis d'affirmer le caractère métastatique et le diagnostic étiologique de ces tumeurs, connaissant les caractères cytologiques de la tumeur originelle.

Une biopsie nous a permis de confirmer le cytodiagnostics.

OBSERVATION X. — Examens n° 8.346 F et 8.369 F. — Observation due à l'obligeance de Mr le Professeur AUBRY

Jeune femme de 35 ans, présentant de nombreuses tumeurs du crâne, présentant en outre, une cicatrice d'amputation du sein droit. Cette intervention faite huit ans au préalable, avait été faite, dit la malade, pour une tumeur bénigne.

Cliniquement, le diagnostic semble devoir pencher vers celui de myélomes multiples.

La ponction respective de chacune de ces tumeurs nous a permis, à l'examen cytologique des frottis obtenus, d'affirmer le diagnostic de métastase d'un épithélioma du sein.

La biopsie a confirmé pleinement le cytodiagnostics.

NUMÉROS DES EXAMENS	DIAGNOSTICS CLINIQUE ET RADIOLOGIQUE	CYTOLOGIQUÉ (ponction sur le vivant).	EXAMEN BIOPSIQUE
7.666 F	Tumeur primitive du maxillaire inférieur	Cancer Ostéo-Sarcome	Ostéo-sarcome typique
1.173 C	Tumeur primitive du maxillaire supérieur G	Cancer Ostéo-Sarcome	Ostéo-sarcome
1.134 C	Tumeur primitive du tibia	Cancer Sarcome	Réticulo-sarcome typique
7.594 F	Tumeur primitive du tibia	Myélome indifférencié	Myélome indifférencié
5.196 F	Tumeur primitive du péroné	Myélome mixte, myéloblastique et myélocytique	
1.744 C (a) (b) (c)	Tumeurs secondaires : - du maxil. sup. D. - des fémurs D. et G. - des tibias D. et G.	Métastases d'un Séminome	Séminome métastatique
L G 2	Tumeur secondaire du fémur droit	Epithélioma métastatique	Epithélioma gastrique
8.421 F	Maladie de Paget	Epithélioma secondaire	Epithélioma secondaire
8.306 F 8.396 F	Tumeurs métastatiques des os du crâne	Ostéo-sarcome métastatique	Ostéo-sarcome métastatique
8.346 F 8.369 F	Tumeurs primitives des os du crâne Myélomes multiples	Métastases d'un épithélioma du sein	Epithélioma du sein secondaire.

Tableau résumant les résultats du cytodagnostic dans dix cas
de tumeurs osseuses.

CONCLUSION

Ainsi, les résultats que nous avons obtenus sont en accord avec ceux obtenus par les auteurs étrangers. Il semble que pour les cancers osseux, comme, d'ailleurs, pour tous les autres, le cytodagnostic soit une méthode précieuse.

V. — LES LIQUIDES PATHOLOGIQUES
(*symptomatiques de tumeurs malignes*)

1°) LES ASCITES

L'étude cytologique d'une ascite permet-elle le diagnostic de son origine néoplasique ?

Historique

La recherche et l'identification des cellules cancéreuses dans les liquides d'épanchement péritonéaux et plus généralement de tous les épanchements, est déjà fort ancienne. Parmi les travaux les plus marquants intéressant le liquide péritonéal, on relève la thèse de CHUQUET (1879) puis celles de MONGIRD (1883) et d'ASLANIAN (1895). LEYDEN et SHAUDIN, dans deux cas d'ascites cancéreuses symptomatiques de tumeurs abdominales, ont bien mis en évidence « une amibe », la « *Leydenia Gemmipera* » qui n'est autre qu'une magnifique cellule cancéreuse.

REGAUD, en 1894, dans une étude sur l'ascite cancéreuse a montré la valeur séméiologique de certaines cellules contenues dans le liquide péritonéal.

Plus récemment, dans leurs traités, BODIN, TREMO-LIERES et CAUSSADE, MALGAIGNE, LAFFITE et CARRIE, COTTALORDA et CAIRE, consacrent quelques pages à cette question. Cependant, à la lecture de ces travaux, et

plus généralement des observations multiples qui ont été rapportées sur la carcinose généralisée au péritoine, on ne peut être que frappé du peu de précision apportée dans l'étude de la cytologie des liquides d'ascites cancéreuses.

En 1908, MARINI et FIORINI donnent quelques dessins des cellules d'ascites néoplasiques.

Mais c'est en 1917, avec le travail de MANDELBAUM que s'ouvre une ère nouvelle dans l'histoire des ascites néoplasiques ; période de recherches fructueuses et de descriptions minutieuses des éléments figurés observés. MANDELBAUM décrit, le premier, la technique précieuse d'inclusion du culot de centrifugation.

Dans sa thèse inaugurale (1923), consacrée aux recherches cliniques et physiopathologiques sur les ascites, LEVESQUE écrit :

« Reste le cytodagnostic. Si l'on trouve dans le liquide d'ascite des placards endothéliaux bourgeonnants, semblant formés de plusieurs assises de cellules endothéliales, on peut affirmer le cancer ; mais c'est chose rare, et les descriptions que l'on fait des grandes cellules dégénérées, qui seraient caractéristiques du cancer, ne sont guère précises et ne doivent pas être retenues, (de semblables aspects se retrouvent dans toutes les ascites mécaniques).

« La cytologie du cancer est variable, on y trouve toujours des lymphocytes mêlés à des polynucléaires. Mais il apparaît presque toujours quelques placards. »

En 1928, QUENSEL donne un travail princeps avec la mise au point de sa coloration supravitale. Cet auteur publie les résultats de ces examens cytologiques pratiqués avec succès, et donne à l'appui des études histologiques comparées, posant de façon indiscutable la question du diagnostic spécifique de la cellule néoplasique dans les liquides retirés par ponction.

Aux conclusions de QUENSEL, viennent s'ajouter celles de NOMIKOS, STENIES, BENEKE, EHRLIEK, FRANKEL et QUINCKE, NATHAN et LARRIER, SCHWALKE et RIEDER

La même année, ZEMANSKY définit les tests de malignité des éléments cytologiques observés dans les ascites.

D'après cet auteur, on peut affirmer qu'une ascite est néoplasique si l'étude cytologique montre :

1° des fragments de tissu avec une architecture déterminée de cellules et de stroma, telle qu'une disposition en acinis ou en papilles ;

2° De nombreux groupes de grandes cellules profondément colorées, offrant à l'œil un aspect indiscutable de malignité ;

3° des irrégularités cellulaires, telles que irrégularité du contour cytoplasmique, excentricité du nucléole et sa grande surface ;

4° enfin, l'auteur insiste sur la valeur de la multiplicité des nucléoles et des images de divisions typique et atypique.

Cependant, en 1930, Trémolières et Hurez, de même que Langeron, à propos d'ascites cancéreuses, ne signalent que la présence de placards endothéliaux ou de cellules « dont la nature ne peut être précisée ».

ZADEK et KARP, en 1932, traitent la question du cyto-diagnostic des cancers dans les ponctions et sécrétions de façon tout à fait complète. Ces auteurs adoptent les conclusions de QUENSEL et de ZEMANSKY et posent de façon fort précise la question du *diagnostic différentiel* (le seul à discuter), *entre les cellules endothéliales et les cellules cancéreuses*.

Ils relèvent des caractères importants. Les cellules endothéliales se retrouvent par groupes de plusieurs cellules (les auteurs citent l'expression française de « placards endothéliaux »).

Le polymorphisme des cellules tumorales malignes est plus grand et plus complexe que celui des cellules endothéliales.

La structure de la chromatine des cellules tumorales est relativement plus épaisse que celle des cellules endothéliales.

Les cellules tumorales se rencontrent sous forme de placards tumoraux, en monceaux ronds, composés d'« éléments spécifiquement néoplasiques ».

Le temps de coloration des placards tumoraux est beaucoup plus bref que celui des placards endothéliaux

Enfin, le rapport $\frac{\text{nucléole}}{\text{noyau}}$ est un signe précieux. Les auteurs montrent que la taille absolue des

éléments n'a pas grande valeur, et que ce qui compte, ce sont les mensurations des diamètres relatifs.

Tandis que les cellules endothéliales ont une surface 25 à 100 fois plus grande que celle de leur nucléole, les cellules cancéreuses ne sont que de 4 à 20 fois plus grandes, elles, que leur nucléole.

Les auteurs précisent que ces résultats sont surtout valables lorsque les épithéliomas sont en cause. Les tests de malignité des éléments cellulaires des tumeurs sarcomateuses étant plus difficiles à préciser.

En 1932, Edouard MORIN, de Québec, insiste sur une technique anatomo-pathologique utile au diagnostic étiologique des liquides d'épanchements, technique d'ailleurs antérieurement décrite par MANDELBAUM (1917). Cet auteur donne les clichés démonstratifs de deux ascites néoplasiques symptomatiques l'une d'un épithélioma malpighien, l'autre d'un épithélioma végétant de l'ovaire.

GRAHAM, en 1933, préconise une technique d'examen cytologique des ascites.

En 1934, Mac CARTY, WILLIAM et HAUMEDER, consacrent une bonne étude à la question et rapportent des résultats probants.

En 1935, NAPHTALISOHN, dans sa thèse sur la forme ascitique du cancer gastrique, ne mentionne pas les cellules néoplasiques.

WUHRMANN, en 1937, donne, dans une étude générale, plusieurs observations d'ascites néoplasiques, diagnostiquées par étude cytologique, avec de nombreux cli-

chés. Il discute, lui aussi, le diagnostic différentiel, précisant les caractères des cellules endothéliales s'opposant à ceux des éléments cancéreux.

La même année, Foot fait une étude complète de la question et établit les conclusions suivantes :

1°) Le premier critère de ZEMANSKY est pathognomonique et ne peut être discuté.

(Fragment de tissu avec architecture déterminée des cellules et du stroma telle qu'une disposition en acini ou en papilles).

2°) Le rapport nucléole noyau, plus grand ou égal à 0,25 est d'une valeur absolue. Egal à 0,30, ce rapport est pratiquement toujours un signe pathognomonique d'une tumeur maligne.

3°) Les cellules endothéliales du péritoine représentent un obstacle capital dans la discussion du diagnostic. Elles peuvent être confondues à cause de leurs gros noyaux.

A la mensuration, les dimensions sont sensiblement les mêmes pour chacune d'elles. Alors que pour les cellules tumorales, le rapport $\frac{\text{nucléole}}{\text{noyau}}$ est toujours très élevé, les dimensions de chaque cellule sont différentes les unes des autres.

4°) La présence de multiples noyaux n'a pas grande valeur : cependant les divisions monstrueuses, anormales ne se trouvent que dans les cellules tumorales.

En l'espèce, la présence d'hématies et de fibrine n'est que de faible valeur diagnostique.

L'auteur donne comme statistique 87 p. 100 de résultats corrects, sur un total de 35 cas étudiés.

Cette même année, en 1938, Rendu consacre sa thèse inaugurale à l'étude cytologique et pathogénique de quelques métastases cancéreuses du péritoine.

A propos de quatre observations d'ascites néoplasiques, il préconise la technique des frottis épais. Cet auteur donne une bibliographie et une étude historique fort incomplètes de la question, et ses conclusions en pâtissent.

RENDU écrit : « Il est probable que ces recherches bibliographiques (qu'il a faites) ont été incomplètes et que nous avons laissé passer quelques publications où la question était mieux traitée que dans celles qu'il nous a été donné de consulter.

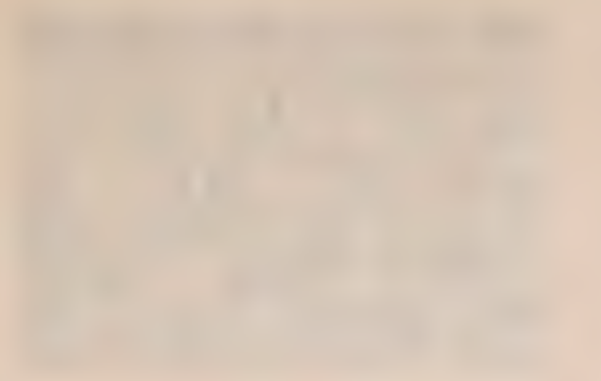
« Mais nous pouvons néanmoins conclure avec certitude :

1°) que la découverte de cellules cancéreuses est considérée comme exceptionnelle dans les liquides d'ascites ;

2°) que les caractères cytologiques en sont généralement mal décrits et mal précisés ;

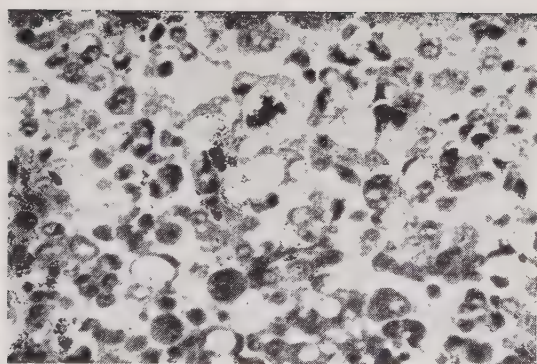
3°) que leur reproduction graphique est à peu près inexistante. »

L'étude bibliographique que nous donnons de la



D'après Foot (culot de centrifugation d'un liquide d'ascite symptomatique
d'un cancer de l'ovaire).

Nous soulignons l'irrégularité cellulaire, les énormes figures de division
mitotique dans le centre du cliché et l'importance du nucléole.



question nous permet d'affirmer que ces conclusions ne sont pas strictement correctes. Nous n'en voulons pour preuve que les magnifiques travaux de Mandelhaum, Zemansky, Quensel, Zadek et Karp, Graham, Mac Carty, William et Haumeder, Morin, Wuhrmann et enfin Foot.

De l'ensemble des connaissances publiées sur la question du cytodagnostic des ascites, il est actuellement possible de conclure que l'examen cytologique des éléments cellulaires observés dans une ascite néoplasique maligne permet, pour l'immense majorité des cas, d'affirmer à coup sûr son origine.

Voici les syndrômes cytologiques des cellules tumorales et des cellules endothéliales sur lesquelles le diagnostic peut et doit nécessairement se baser.

I. — *Cellules tumorales*

(Néoplasie maligne, de préférence épithéliomateuse).

1°) *Fragments de tissu* avec architecture déterminée des cellules et du stroma. Disposition en acinis ou en papilles, ou en simple placard malpighien ; (signe pathognomonique : ZEMANSKY, FOOT) ;

2°) *Présence de nombreuses cellules très chromophiles* (ZEMANSKY) ;

3°) *Irrégularités cellulaires* du contour cytoplasmique, avec excentricité du nucléole (ZEMANSKY) ;

4°) *Images de divisions typiques*, et surtout atypiques

(ZEMANSKY, HUGUENIN) ; — monstruosités — (signe pathognomonique : FOOT) ;

5°) *Polymorphisme complexe du noyau* (ZADEK et KARP) ;

6°) *Structure grossière de la chromatine nucléaire* (ZADEK et KARP) ;

7°) *Rapidité tinctoriale des éléments cellulaires* (coloration supravitale de QUENSEL) ;

8°) Rapport $\frac{\text{nucléole}}{\text{noyau}}$, plus grand ou égal à 0,25 (ZADEK et KARP, FOOT) — signe pathognomonique lorsqu'il est égal à 0,30 : FOOT.

9°) *Inégalités des dimensions des différentes cellules tumorales observées* (FOOT).

A ces 9 signes nos constatations nous permettent d'en ajouter quatre autres, très précieux :

10°) *Morphologie structurale très particulière* (éléments malpighiens) ;

11°) *Présence de glycogène abondant dans le cytoplasme des cellules tumorales* ;

12°) *Présence de mucus abondant* ;

13°) *Présence de la « plastin-réaction » de Lipschutz.*

II. — Cellules endothéliales

1°) Ces cellules se rencontrent en placards (ZADEK et KARP) ;

2°) Polymorphisme nucléaire moins complexe (ZADEK et KARP) ;

3°) Structure fine de la chromatine nucléaire (ZADEK et KARP) ;

4°) Coloration moins intense et plus longue à s'établir (coloration supravitale : ZADEK et KARP, QUENSEL) ;

5°) Dimensions des cellules endothéliales sensiblement les mêmes pour chacune d'elles (ZADEK et KARP, FOOT) ;

Nous ajoutons deux signes négatifs :

6°) Absence de glycogène dans le cytoplasme ;

7°) Absence de plastin-réaction ;

Ces syndromes microscopiques établis, il nous est possible d'affirmer que le cytodagnostic des ascites est possible et peut rendre en pratique courante de grands services.

Technique

Les liquides d'ascites, comme d'ailleurs les liquides pleuraux, sont facilement prélevés. Nous ne reviendrons pas sur la technique d'examen qui a été tout au long exposée dans le chapitre II.

Les résultats :

Il nous a été donné, au cours des trois dernières

années, d'examiner quelques liquides d'ascites néoplasiques.

Voici les résultats fort caractéristiques de ces examens :

OBSERVATION I

Examen n° As (1). — (Observation due à l'obligeance du Dr. E. POUGET)

Ascite symptomatique d'un cancer primitif du foie chez une femme de 40 ans.

La ponction de l'abdomen a été pratiquée le 4 janvier 1938. Liquide recueilli sur une solution de formol à 10 p. 100 salée isotonique. Le culot de centrifugation - (6.000 tours-minute pendant une heure) est directement étalé.

1°) *Coloration à l'hémalum-éosine.* L'examen microscopique montre l'existence de nombreuses cellules volumineuses ayant un diamètre variable, mais toujours oscillant entre 20 et 25 microns.

Les unes apparaissent isolées, d'autres au contraire sont groupées en amas de nombreux éléments.

Les noyaux sont très irréguliers de forme et apparaissent déchiquetés sur leur périphérie.

Ils sont fortement basophiles et offrent à l'examen une chromatine en flaqes très grossière et régulièrement foncée.

Dans leur plus grand diamètre, ces noyaux ont une dimension de 15 à 18 microns.

Ils sont pourvus d'un ou plusieurs nucléoles très volumineux ayant 5 à 10 microns de diamètre.

Le rapport $\frac{\text{nucléole}}{\text{noyau}} = 0,30 \text{ à } 0,35 \text{ environ.}$

Examen n° As (1) (cancer primitif du foie).

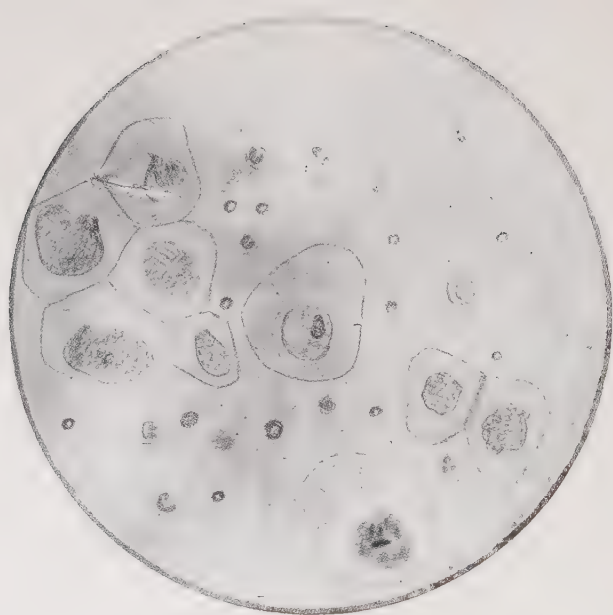
Dessin à la chambre claire du frottis coloré à l'hémalun-éosine.

A noter : l'importance de la taille des cellules, l'irrégularité de leurs noyaux, l'importance et l'excentricité nucléolaires. Enfin, l'irrégularité du contour cytoplasmique

Examen n° As (1) (cancer primitif du foie).

Dessin à la chambre claire du frottis coloré à l'hémalun-carmin de Best.

A noter : la présence dans le cytoplasme d'une grande quantité de glycogène, qui ressort en noir sur ce dessin.





Examen n° 757 C. — Liquide d'ascite : Réactionnelle d'un kyste végétant (végétations extériorisées) bilatéral de l'ovaire. Liquide recueilli sur formol salé, étalement du culot de centrifugation. Coloration hémalum-éosine. Au milieu de quelques éléments du sang : hématies polynucléaires on rencontre de grands éléments de forme polygonale réunis entre eux, d'autres sont plus arrondis et isolés. Leur noyau est d'aspect non homogène et de forme très variable.

Ces nucléoles sont toujours disposés à la périphérie du noyau. On note en outre l'existence de divisions directes et indirectes. Le cytoplasme apparaît légèrement basophile ; il a une structure finement granuleuse.

Il existe, en outre, sur le frottis, quelques hématies ; on ne voit pas de leucocytes ; on ne note pas la présence de cellules endothéliales.

2°) *Coloration à l'hémalun-carmin de Best.*

Cette coloration permet de mettre en évidence une grande quantité de glycogène dans le cytoplasme de ces cellules néoplasiques.

3°) *Coloration au May-Grünwald-Giemsa.*

On retrouve à l'examen du frottis coloré au May-Grünwald-Giemsa tous les **caractères** cytologiques énumérés ; il n'existe cependant pas de « plastin-réaction » de Lipschutz.

OBSERVATION II. — Examen n° 757 C. — As (2)

Ascite symptomatique d'un épithélioma végétant bilatéral de l'ovaire (Malade de Mr le Professeur FERRARI).

Le liquide est recueilli sur formol à 10 % salé isotonique. Étalement direct du culot de centrifugation (6.000 tours/minute, 1/2 heure).

1°) *Coloration à l'hémalun-éosine.* L'examen de l'étalement montre, au milieu d'éléments sanguins et de cellules endothéliales typiques, l'existence de grosses cellules grossièrement arrondies.

Ces cellules ont un diamètre égal à 20 microns.

Leur noyau, de forme très variable, est gros ; il mesure de 10 à 18 microns. Il a un aspect homogène et présente un nucléole excentrique fort volumineux.

Le rapport $\frac{\text{nucléole}}{\text{noyau}} = 0,25$ environ.

On note l'existence de nombreuses figures de divisions directes et indirectes.

Certaines cellules sont multinucléées, elles ont deux, trois, et même quatre noyaux.

Le cytoplasme est légèrement éosinophile et présente une structure assez régulièrement homogène.

2°) *Coloration au muci-carmin de Mayer.* Cette coloration montre la présence de mucine dans le cytoplasme des cellules tumorales.

Les colorations au carmin de Best et au May-Grünwald-Giemsa n'ont pu être pratiquées (faible importance du culot de centrifugation qui n'a fourni que deux étalements).

OBSERVATION III. — Examen n° 8.308 F. — As (3) due
à l'obligeance de Mr le Docteur LIARAS

Ascite hémorragique symptomatique d'une tumeur maligne de l'estomac.

Le liquide de ponction est recueilli et traité suivant la technique habituelle.

Frottis coloré à l'hémalum-éosine. L'examen du frottis montre au milieu de quelques cellules sanguines et de quelques plaquettes endothéliales, la présence de gros éléments cellulaires très irréguliers.

Les noyaux sont gros ; ils ont environ 15 à 20 microns dans leur plus grand diamètre. Leur contour est très irrégulier. Leur chromatine a une structure grossière. Certains, un nucléole fort important, mesurant environ 8 à 10 microns.

Le rapport $\frac{\text{nucléole}}{\text{noyau}} = 0,50$, environ.

Il existe quelques figures de division directe et indirecte.

Les cytoplasmes sont homogènes et débordent d'environ 2 microns le contour nucléaire.

Certains ont une structure vacuolaire.

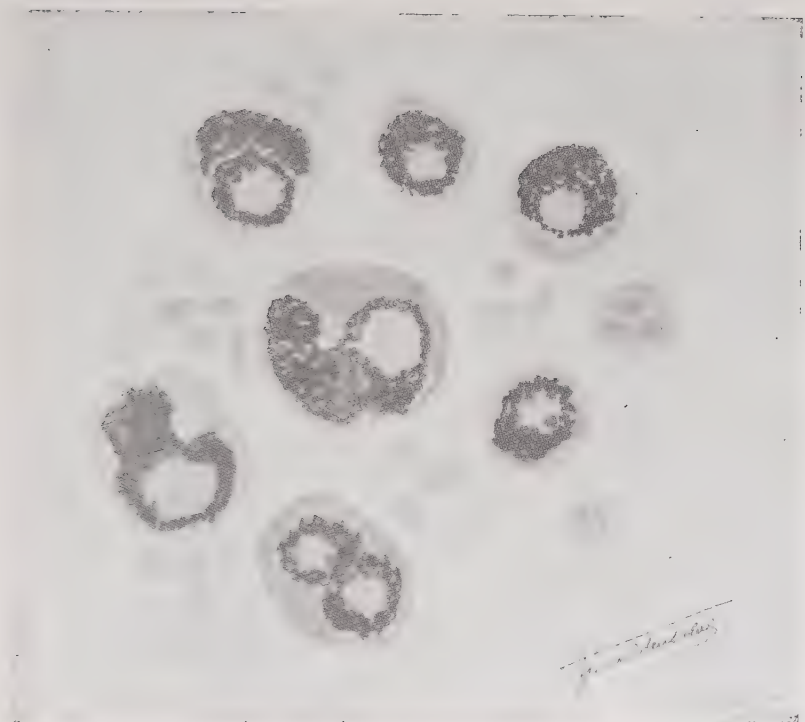
Frottis coloré à l'hémalum-carmin de Best. Les cytoplasmes cellulaires contiennent une petite quantité de glycogène.

Frottis coloré au muci-carmin de Mayer. Cette coloration po-



Examen n° 8.356 F. As. (6) (sarcome primitif de la rate) liquide d'ascite
Dessin à la chambre claire du frottis coloré à l'hémalum-éosine.

A noter : l'irrégularité des contours nucléaires, la multi-nucléation des éléments cellulaires, la présence de divisions amitotiques, l'excentricité et l'importance des nucléoles.



men n° 8.356 F. — Ascite symptomatique d'un cancer primitif de la rate. Coloration
 vitale de Quensci. Mise en évidence de la rapidité tinctoriale des éléments cancéreux,
 nucléole
 rapport ——— (très élevé), supérieur à 1/3.
 noyau

sitive sur les frottis met en évidence le caractère mucipare de ces cellules néoplasiques.

Frottis coloré au May-Grünwald-Giemsa. Les éléments cellulaires ne montrent pas la « plastin-réaction » de Lipschutz.

OBSERVATION IV

Examen n° 8.356 F. As (6). — (Observation due à l'obligeance de M. le Professeur BENHAMOU)

Ascite symptomatique d'un sarcome primitif de la rate.
Le culot de centrifugation, peu important est directement étalé.

Frottis coloré à l'hémalun-éosine.

Au faible grossissement, le frottis se montre riche en éléments cellulaires néoplasiques ; les uns sont isolés et intimement mêlés à des cellules sanguines, les autres sont groupés sous forme d'amas de plusieurs centaines.

Ces cellules ont un petit diamètre de 15 à 20 microns environ.

Leurs noyaux sont très irréguliers de forme. Tandis que les uns sont grossièrement circulaires, d'autres sont déchiquetés, d'autres encore sont multilobulés.

Ils sont tous très basophiles et sont pourvus d'une chromatine de structure grossière, en plaques.

Ces noyaux sont le plus souvent nucléolés. Le rapport est
5
égal à $\frac{5}{15}$ environ, (c'est-à-dire à 0,33). Il existe de nombreuses
15
cellules nucléées, contenant deux, trois et même quatre noyaux.

On note la présence de très nombreuses figures de division directe. En particulier, il existe des cellules dans lesquelles les deux noyaux sont simultanément en division directe.

Les cytoplasmes sont légèrement éosinophiles et de structure homogène.

Frottis coloré à l'hémalun-carmin de Best. Cette coloration met en évidence une grande quantité de glycogène dans les cytoplasmes.

Frottis coloré au May-Grünwald-Giemsa. Les éléments cellulaires montrent une « plastin-réaction » tout à fait typique.

OBSERVATION V

Examens n^{os} 8.394, 8.422, As (5). — (Observation due à l'obligeance de M. le Professeur BENHAMOU)

Ascite symptomatique d'une carcinose péritonéale secondaire à un épithélioma végétant de l'ovaire.

Femme indigène âgée de 54 ans, hospitalisée salle Maillot, en Décembre 1938, pour ascite et anémie.

L'examen clinique permet de trouver au toucher vaginal une masse volumineuse, occupant tout le fond du vagin. Le col et le corps utérin ne sont plus reconnaissables.

Cette masse est dure, irrégulière et non douloureuse, elle semble occuper tout le petit bassin.

L'ascite est ponctionnée le 15 Décembre. Elle donne issue à 8 à 10 litres de liquide jaune d'ambre, parfaitement clair ; une partie a été directement recueillie sur formol salé pour l'examen cytologique.

Quelques jours après la ponction, est apparue, exactement à l'endroit où le trocart a piqué la paroi, une masse dure, indépendante du plan musculaire, ayant une forme très irrégulière, du volume d'une petite noix.

L'ascite s'est reformée dans le même temps, aussi importante qu'elle l'était précédemment. Une nouvelle ponction a été pratiquée alors.

Exactement trois jours après, une nouvelle masse dure dans la paroi est apparue exactement sur l'orifice de la nouvelle ponction.

Le 23 Décembre 1938, nous avons ponctionné, puis enlevé nous-même, chirurgicalement, ces deux masses et deux ganglions inguinaux, légèrement augmentés de volume.

1°) *Cytodiagnostic du liquide d'ascite.*

Une partie du liquide a été centrifugée directement sans fixateur, en vue d'une coloration supravitale.

L'autre partie, fixée, a été centrifugée à grande vitesse (6.000 tours/minute, pendant une heure) dans deux tubes différents.

Des deux culots obtenus, l'un a été directement étalé, l'autre inclus suivant la méthode de Mandelbaum.

A) *Frottis*. — *Coloration supravitale de Quensel*.

L'examen au microscope montre la présence de grosses cellules ayant 30 à 35 microns de diamètre, très irrégulières de taille et d'aspect.

Leur noyau est gros, il mesure 25 microns environ. Il est irrégulier, très fortement et très rapidement coloré ; il présente une chromatine en flaques très irrégulières. On note la présence d'un ou plusieurs nucléoles de grande taille (7 à 10 microns) à leur intérieur. Ces nucléoles sont toujours disposés sur la périphérie du noyau contre sa membrane.

Il existe en outre quelques figures de division directe et indirecte.

Les cytoplasmes apparaissent également très irréguliers de contours, mais plus faiblement colorés. Certains sont vacuolaires par places.

Il existe en outre quelques placards endothéliaux et quelques cellules sanguines.

B) *Frottis coloré à l'hémalum-éosine*. Ce frottis montre les caractères déjà étudiés à la coloration supravitale.

Cette technique montre le cytoplasme des éléments néoplasiques plus homogène et ne met pas en évidence sa vacuolisation.

C) *Frottis coloré au muci-carmin de Mayer*. Cette coloration met en évidence une grande richesse des éléments en mucine, à l'intérieur des cytoplasmes.

D) *Frottis coloré à l'hémalum-carmin de Best*. Les éléments cellulaires observés contiennent pour la plupart une quantité assez importante de glycogène.

E) *Frottis coloré au May-Grünwald-Giemsa*. Cette coloration ne montre pas de « plastin-réaction » de Lipschutz.

NUMÉROS DES EXAMENS	CYTODIAGNOSTIC (Présence de cellules cancéreuses)	NÉOPLASIES EN JEU
As (1)	Présence de nombreuses cellules cancéreuses	Cancer du foie
757 C	Id.	Epithélioma végétant de l'ovaire
8.308 F	Présence de nombreuses cellules cancéreuses. — Epithélioma	Epithélioma gastrique
As (4)	Id.	Id.
1.076 As (5)	Id.	Id.
8.356 F	Présence de cellules cancéreuses	Sarcome primitif de la rate
8.394 F 8.422 F 8.442 F	Présence de cellules cancéreuses Epithélioma	Epithélioma végétant de l'ovaire

Tableau résumant les résultats du cytodiagnostics
dans sept cas d'ascites néoplasiques

2°) COUPES

L'examen des coupes du culot de centrifugation montre l'abondance des éléments cellulaires cancéreux, mais il n'ajoute rien à ce que le frottis simple a pu mettre en évidence.

3°) BIOPSIES

Les frottis de ponctions des ganglions inguinaux et des masses ponctionnées nous ont permis d'affirmer le diagnostic d'épithélioma métastatique.

Enfin, les coupes ont montré qu'il s'agissait nettement de métastase d'un épithélioma végétant de l'ovaire.

La formation de ces métastases de la paroi consécutive aux ponctions évacuatrices de l'ascite peut être considérée, croyons-nous, comme consécutives à la greffe de cellules néoplasiquesensemencées.

Cette formation tient lieu de *preuve expérimentale et biologique de l'existence de cellulss néoplasiques dans le liquide d'ascite.*

L'autopsie a montré un ensemencement quasi total de tout le péritoine, aussi bien pariétal que viscéral.

Conclusion

L'étude cytologique du lisuide d'ascite néoplasique permet le diagnostic facile de la nature de la réaction péritonéale.

C'est là une méthode précieuse capable d'apporter à la clinique une aide fort efficace.

2°) LES LIQUIDES PLEURAUX

L'étude cytologique des liquides d'épanchements de la plèvre symptomatiques de tumeurs pleurales ou pulmonaires a été faite par la plupart des auteurs de façon parallèle avec celle des autres épanchements, des ascites en particulier.

En effet, les données fournies par une telle étude sont aussi valables pour l'identification des pleurésies; les cellules cancéreuses se présentent, dans les liquides pleuraux avec les mêmes caractères. De plus, le diagnostic différentiel repose également sur les mêmes arguments.

Historique et Techniques (1)

Les résultats

Dans son travail d'ensemble, MORIN de Québec, donne deux observations de cancers pulmonaires et une de cancer pleural diagnostiqués par étude cytologique du liquide pleural.

Après, lui, en 1933, MARCOUX, utilisant la technique d'inclusion de MORIN a pu identifier dans 5 cas un cancer du poumon par étude de la cytologie du liquide pleural.

(1). — Nous ne reprenons pas ici l'étude de l'histoire de la question et de l'exposé des techniques d'examen, car elles sont communes aux liquides péritonéaux et pleuraux. Cf. les ascites.

Foot, en 1937, cite de nombreux cas homologues et donne une microphotographie des cellules mises en évidence dans un cas de cancer bronchique avec métastases pulmonaires. De plus, cet auteur étudie la cytologie des pleurésies d'étiologies différentes et montre que le diagnostic différentiel entre les pleurésies néoplasiques et les autres pleurésies est possible.

La même année, WUHRMANN, en rapporte trois observations. Il s'agissait respectivement d'une métastase pleurale, d'un adéno-carcinome primitif de l'intestin grêle, d'une pleurésie hémorragique symptomatique d'un cancer primitif du poumon, et enfin, d'une pleurésie réactionnelle d'un cancer des bronches.

Observations personnelles

Nous avons eu l'occasion d'examiner deux liquides de pleurésies néoplasiques.

OBSERVATION I

Examen n° P. I. (1). — (Observation due à l'obligeance de Monsieur le Professeur CABANES)

Malade de 52 ans, atteinte de mammite carcinomateuse aigue et présentant avec un syndrome de compression médiastinale une pleurésie bilatérale hémorragique extrêmement abondante.

L'examen cytologique du liquide nous a donné les résultats suivants :

1°) *Frottis obtenu par étalement direct du culot de centrifugation, et coloré à l'hémalum-éosine.*

L'examen montre que le frottis est très riche en éléments néoplasiques. Ces cellules sont très différentes de taille et de

forme, elles sont toutes très volumineuses, leur taille dépasse 20 microns.

Leur noyau, gros et irrégulier, est pourvu d'un ou de deux gros nucléoles excentriques, présentant une structure homogène.

On note par places la présence de nombreuses mitoses et amitoses.

Les cytoplasmes, légèrement éosinophiles, sont généralement vacuolaires. Il existe en outre, avec d'assez nombreuses cellules du sang, quelques « placards endothéliaux ».

2°) *Frottis coloré à l'hémalum-carmin de Best.*

Cette coloration permet de mettre en évidence la présence d'une quantité importante de glycogène à l'intérieur des cytoplasmes.

Les constatations nécropsiques faites trois semaines environ après cet examen, nous ont permis de confirmer ce diagnostic de métastases pleurales et pulmonaires.

OBSERVATION II

Examen n° 8.643 et 8.674. — (Observation due à l'obligeance de Monsieur le Professeur AUBRY)

Jeune femme de 32 ans présentant une pleurésie hémorragique, longtemps considérée comme bacillaire.

L'examen radiologique du thorax, montre une opacité importante et homogène de la région du sommet droit.

Cliniquement, le diagnostic de cancer du poumon est suspecté.

L'examen cytologique du liquide pleural, fait sur coupes après inclusion du culot de centrifugation, nous a permis de mettre en évidence la présence de nombreuses cellules d'allure néoplasique (présence de noyau irrégulier, en division, pourvu de nucléoles importants) - (présence de glycogène dans les cytoplasmes).

La biopsie de quelques petits ganglions sous-pectoraux et axillaires a montré qu'il s'agissait d'un épithélioma.

Conclusion

L'étude cytologique d'un épanchement pleural est certes pratiqué couramment en clinique, mais dans les cas particuliers où la clinique peut suspecter le diagnostic de cancer pulmonaire ou bronchique, la recherche d'éléments néoplasiques doit être faite avec les techniques et les données qui lui sont propres.

3°) LES CRACHATS

Si l'étude cytologique des pleurésies permet d'identifier le caractère néoplasique d'une lésion pulmonaire qui en est la cause, les crachats peuvent être un matériel utile au cytodagnostic des cancers du poumon.

Historique

En effet, MORIN a préconisé, dans son travail, la recherche des cellules néoplasiques dans les crachats.

En 1937, ZADEK montre l'importance de cette étude cytologique dans le diagnostic du cancer abcédé du poumon.

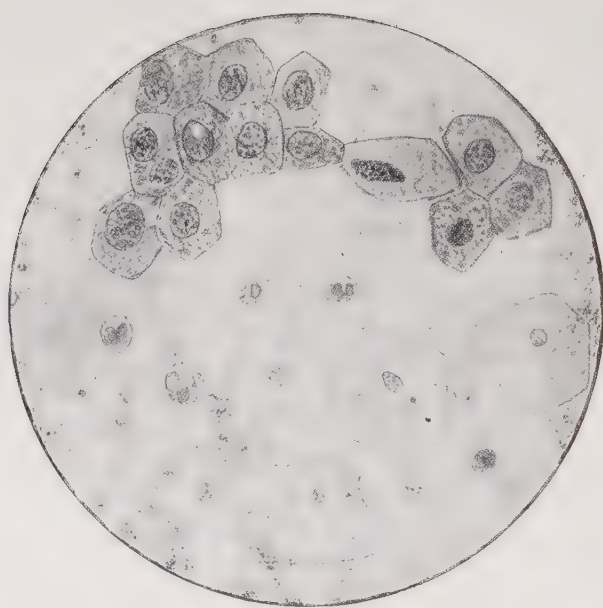
Technique

Les techniques d'examen des crachats sont fort simples. L'étude peut être faite sur frottis directs ou sur coupes après inclusion des crachats recueillis dans un liquide fixateur.

Résultats

ZADEK, utilisant la technique de QUENSEL, arrive très facilement à identifier les cellules néoplasiques, et à les différencier des cellules endothéliales. Le diagnostic différentiel reposant sur les caractères suivants :





Examen n° 606 C. — *Frottis de crachats* (étalement simple, fixation au Bouin). — Grandes cellules plates alvéolaires. Quelques polynucléaires intacts. Éléments fortement éosinophiles avec un noyau basophile contenant des nucléoles ; un élément apparaît binucléé. Ces cellules sont réunies entre elles par un liseré éosinophile bien marqué.

(Nous tenons à rapprocher cette image de l'image que donne Pavlowsky d'une ponction d'un ganglion métastatique d'un cancer du corps thyroïde. Cf. Bibliographie).

Ces crachats proviennent d'un sujet opéré un an au préalable d'un cancer du corps thyroïde et présentant cliniquement une métastase pulmonaire.

<i>Caractères distinctifs</i>	<i>Cellules endothéliales</i>	<i>Cellules tumorales</i>
Grandeur des noyaux cellulaires..	5 - 12	5 - 24
Grandeur des nucléoles	1 - 12	4 - 12
1°) Colorabilité par la méthode de QUENSEL	Lente (10 min.)	Rapide (2-3 min.)
2°) Limites cellulaires	Imprécises (Placards endothéliaux)	Précises
3°) Grosseur des vacuoles	10-35 (40)	40 - 90
Grandeur du nucléole		
4°) Rapport : Grandeur du noyau	0,1 - 0,16	0,22 - 0,50
surface du noyau		
Rapport : surface du nucléole	25 - 100	20,6 - 40

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION I

Examen n° 606 C. — (Observation due à l'obligeance
de Monsieur le Professeur COSTANTINI)

Malade hospitalisé salle Egène Vincent présentant un syndrome
pulmonaire facilement identifiable cliniquement et radiologi-
quement par la connaissance de ses antécédants pathologiques.
Un an au préalable, elle avait été opérée d'un épithélioma du
corps thyroïde.

L'examen cytologique des crachats après étalement direct a
confirmé ce diagnostic.

Frottis fixé au formol, coloré à l'hémalum-éosine.

L'examen montre de nombreuses cellules cancéreuses, agencées de façon caractéristique.

Ces cellules sont grossièrement polyédriques et présentent un protoplasme très éosinophile, légèrement granuleux.

Leurs noyaux arrondis sont volumineux, et ils présentent une chromatine irrégulières, en mottes volumineuses. Certaines de ces cellules sont binucléées.

L'image microscopique de ce frottis est en tous points identique à celle que donne PAVLOWSKY d'une ponction d'une métastase ganglionnaire d'un épithélioma thyroïdien.

Les constatations nécropsiques ont confirmé le cytodagnostic

OBSERVATION II

Examen n° 7.723 F. — (Observation due à l'obligeance de Monsieur le Professeur agrégé DUBOUCHER et de M. le Docteur MARRILL)

G... âgé de 63 ans consulte fin novembre 1937 pour douleurs peu intenses au niveau de l'épaule gauche.

L'examen clinique est absolument négatif à l'exception d'une légère obscurité respiratoire au niveau du sommet gauche.

A l'examen radioscopique, on aperçoit une image dense au niveau du sommet gauche. Les clichés radiographiques confirment ces constatations et montrent une image assez régulièrement arrondie avec quelques réactions perifocales, laissant indemne un très mince croissant de tissu pulmonaire clair à l'extrême sommet.

Un pneumothorax artificiel a collabé assez heureusement le poumon. Cependant il persiste une adhérence très importante au niveau de tout le sommet.

L'examen cytologique des crachats a donné les résultats suivants :

Fixation au Bouin ; inclusion à la paraffine.

Il a été pratiqué différentes colorations : hémalum-éosine, safran, dominici, trichrome de Masson, orcéine.

Le crachat examiné est constitué en grande partie par des débris de tissu fibro-élastique, débris de parenchyme pulmonaire.

On note la présence de sorte d'îlots partiellement nécrosés, mais dans lesquels il est possible de reconnaître très nettement la présence de nombreux éléments à noyaux volumineux, et surtout irréguliers, bourgeonnants, parfois même nucléolés. Le protoplasme est peu distinct.

Ces éléments sont d'ailleurs noyés dans un magma acido-phile où se trouvent également des polynucléaires en assez grande quantité.

Le diagnostic d'épithélioma du poumon paraît ne faire aucun doute.

Le malade a été opéré à Paris, par Monsieur le Professeur MONOD, l'examen biopsique fait sur pièce opératoire a confirmé le cytodiagnostic.

Conclusion

Ainsi, l'étude cytologique des crachats et des liquides pleuraux permet de mettre en évidence par la présence de cellules cancéreuses le diagnostic de cancer pulmonaire.

A côté de ces deux méthodes, on peut citer aussi la ponction pulmonaire directe. Dans un cas, elle nous a permis de suspecter fortement le diagnostic d'épithélioma, nous n'en n'avons pas encore confirmation.

4°) LES LIQUIDES GASTRIQUES

Le diagnostic des cancers gastriques est trop souvent tardif. La clinique seule est trop souvent incapable de déceler précocement une néoplasie maligne de l'estomac.

En effet, depuis assez longtemps, on a mis en œuvre bien des moyens d'investigation. Parmi ceux-ci, les plus utilisés sont la radioscopie et la radiographie, la gastroscopie, l'étude du chimisme gastrique. Mais ils s'avèrent tous plus ou moins insuffisants, ne pouvant donner un seul signe de certitude.

Historique

Ces notions relèvent des travaux les plus récents, tels que ceux de Gutmann, Carnot et Caroli, Yvon Bertrand, Gosset et Duval ont rapporté, au IIème Congrès International de Gastro-entérologie de Septembre 1937.

Après eux, Hillemand, Garcia, Calderon et Gante reprennent ces notions et les confirment.

Cependant, si l'étude du chimisme gastrique, du moins au début, n'a aucune valeur (l'anachlorhydrie ne serait constatée que dans 50% des cas d'après M. Labbé), le tubage gastrique est tout de même précieux, car l'étude cytologique du liquide obtenu permet de mettre en évidence le seul signe de certitude absolue du cancer, la présence de cellules cancéreuses.

Il ne semble pas que cette recherche soit une méthode utilisée en pratique courante. Morin, en 1932,

dans son travail d'ensemble sur le diagnostic étiologique des liquides d'épanchements, ne fait que dire, sans plus de précision que son travail, entre autres, a porté sur les éléments résiduels de l'estomac.

Zadek et Karp signalent dans leur travail d'ensemble leurs recherches infructueuses.

Dans 3 cas de tumeurs gastriques qu'il nous a été donné d'examiner, nous avons toujours pu mettre en évidence la présence de cellules cancéreuses dans le liquide retiré par tubage.

Technique

La technique du tubage gastrique est très classique et très connue. Cependant pour la recherche de cellules cancéreuses, nous n'injections pas d'histamine.

A plusieurs reprises, nous lavons la cavité gastrique avec du sérum artificiel à la température du corps, afin de se débarrasser du liquide résiduel de stase, toujours existant dans des estomacs malades.

Une certaine quantité de sérum est alors introduite, on pratique avec douceur une palpation profonde de la région épigastrique, de façon à permettre à quelques débris de la lésion de se détacher. C'est dans ce liquide que la recherche doit être faite.

Les résultats

OBSERVATION I

Examen L G (1). — (Observation due à l'obligeance de M. le Professeur BENHAMOU)

Femme européenne, âgée de 45 ans, est hospitalisée salle Maillot pour amaigrissement, anémie et troubles dyspeptiques.

L'examen clinique complet et radiologique ont permis de soulever le diagnostic de cancer de l'estomac. Il n'existait pas de ganglions de Troisier.

L'examen cytologique du liquide gastrique a donné les résultats suivants :

1°) *Frottis obtenu directement par étalement du culot de centrifugation.*

L'examen montre la présence de nombreuses cellules monstueuses et très irrégulières de formes. Elles sont pourvues d'un noyau irrégulier, volumineux et très fortement basophile. La plupart de ces noyaux présentent un ou plusieurs nucléoles relativement très volumineux. D'autres, au contraire, présentent un aspect vacuolaire caractéristique.

Il existe en outre de nombreuses images de division nucléaire. Les cytoplasmes sont légèrement éosinophiles et présentent une structure finement granuleuse.

2°) *Frottis coloré au Muci-Carmin de Mayer.*

Cette coloration met en évidence une grande quantité de mucus à l'intérieur des cytoplasmes.

3°) *Frottis coloré au May-Grünwald-Giemsa.*

Les cellules néoplasiques ne présentent pas de « plastrin-réaction ». La biopsie faite sur pièce opératoire montre qu'il s'agit d'un épithélioma sécrétant.

OBSERVATION II

Examen n° L G (2). — (Observation due à l'obligeance de M. le Professeur agrégé DUBOUCHER)

Européen de 60 ans est hospitalisé salle Sédillot pour douleurs gastriques et tuméfaction douloureuse du fémur droit.

L'examen clinique et radiologique ont permis de poser le diagnostic de cancer gastrique avec métastase fémorale très certaine.

La ponction de la tumeur fémorale (cf. Tumeurs osseuses,

observation n° VII), a permis d'affirmer le diagnostic d'épithélioma métastatique.

L'examen cytologique du liquide gastrique a donné les résultats suivants :

1°) *Frottis coloré à l'hémalum-éosine.*

Il existe une quantité considérable de cellules tumorales, très grandes et grossièrement arrondies. Les unes ont un contour cytoplasmique régulier, les autres au contraire, sont plus irrégulières.

Leurs noyaux sont gros, très basophiles et formés d'une chromatine en plaques. Quelques rares d'entre eux sont nucléolés. On trouve en outre, quelques éléments en divisions mitotique et amitotique.

2°) *Frottis coloré au mucicarmine de Mayer.*

Cette coloration met en évidence le caractère mucipare des éléments reconnus.

Ces éléments mis en évidence dans le liquide gastrique rappellent en tous points ceux obtenus par ponction de la métastase osseuse.

Le cytodagnostic put aussi confirmer le diagnostic clinique; à son tour, il fut confirmé par les constatations nécropsiques.

OBSERVATION III

Examen n° 1.745 C. — (Observation due à l'obligeance de M. le Professeur COSTANTINI)

Femme indigène de 45 ans, présentant avec un amaigrissement important, un syndrome dyspeptique très marqué.

Cliniquement, le diagnostic de cancer gastrique fut fortement soupçonné.

L'étude cytologique du liquide gastrique nous a donné les mêmes résultats que ceux obtenus dans les deux cas précédents.

Ici encore, la biopsie confirme le cytodagnostic.

Conclusion

Certes, les 3 cas que nous rapportons ne sont pas des exemples de cancers gastriques au tout début de leur évolution.

Nous croyons néanmoins que cette recherche peut dans la pratique courante rendre de notables services. Elle doit être souvent pratiquée.

VI. — LES CANCERS DU FOIE

Historique

Depuis quelques années déjà, il est admis que la ponction du foie permet de prélever une petite quantité de tissu hépatique. Son étude fournit des renseignements sur les fonctions de la glande et sur son histologie. Frola, en Italie, Meyer May, Huard et Joyeux, en France, ont attiré l'attention sur cette méthode. Ces derniers ont plus particulièrement insisté sur sa valeur dans le diagnostic des cancers hépatiques; ils en publient trois observations (n^{os} 95, 96, 97). Après eux, à la Société Française d'Hématologie du 5 novembre 1937, Emile Weil, Isch-Wall et Perlès, d'une part, Noël Fiessinger et Laur, d'autre part, publient respectivement une observation du cancer mélanique, et six observations de cancers secondaires du foie, diagnostiqués par ponction.

Enfin, à l'occasion d'une étude de la ponction du foie dans les maladies du sang, Emile Weil, Isch-Wall et Perlès, donnent une observation de ponction d'un cancer primitif du foie.

Technique

La technique de la ponction du foie est devenue classique depuis la description que Huard, Meyer May et Joyeux en ont donnée :

« La méthode employée consiste simplement en
« l'emploi d'une longue aiguille à ponction, montée

« sur seringue de Pravaz et enfoncée au point où la
« tumeur montre sa plus forte saillie. Tout en péné-
« trant à l'intérieur de la tumeur, on exerce une as-
« piration continue dans la seringue et on retire avant
« d'avoir pu normalement transfixer la tumeur.

« Il convient de retrouver la portion tissulaire qui
« a pu être enlevée à l'emporte-pièce par l'aiguille-
« trocart.

« Si l'aspiration n'a fait sourdre aucun liquide, on sé-
« pare l'aiguille de la seringue ; on remplit cette der-
« nière avec de l'eau physiologique et, après avoir
« réadapté cette seringue à l'aiguille, on comprime
« violemment le sérum physiologique qui, exerçant
« une forte poussée dans l'aiguille, libère sa lumière
« en expulsant les morceaux de tissu qui l'ont obs-
« truée. Recueilli dans une capsule, le sérum phy-
« siologique permet de voir facilement le petit boudin
« qui a été prélevé. Il ne reste qu'à traiter cette pièce
« minuscule, par les méthodes courantes d'inclusion
« et de coloration.

« Si l'aspiration a entraîné dans la seringue une
« certaine quantité de liquide (sang ou pus), il est
« indiqué de déposer sur deux lames une goutte de
« liquide qui perle au bout de l'aiguille. Ensuite, par
« une pression énergique, on expulse le liquide con-
« tenu dans la seringue dans un tube à essai. Le li-
« quide, violemment expulsé, chasse le boudin tissu-
« laire obturateur. Il est indiqué à ce moment de dé-
« poser sur deux autres lames une goutte de liquide
« restant, qui servira de contrôle. La seringue res-

« tant montée, on aspire quelques centimètres cubes
« de sérum physiologique que l'on rechasse ensuite
« dans le tube à essai. On remplit ce tube avec du
« sérum physiologique et on laisse décanter ; on jette
« rapidement les 9/10^e du liquide contenu dans le tube et on procède à une nouvelle dilution, puis on
« laisse décanter à nouveau. On opère ainsi plusieurs
« fois de suite jusqu'à ce que le sérum reste à peu
« près clair dans le tube. On jette une dernière fois
« ce sérum devenu clair et on le remplace par du liquide de Bouin qui fixe les débris tissulaires restés
« dans le culot. Il ne reste plus qu'à opérer comme
« s'il s'agissait du cas précédent.

« Pour l'examen de leurs lames, P. Emile Weill et
« Isch-Wall utilisent la coloration au May-Grünwald-
« Giemsa.

« Frola utilise, en outre, deux colorations : hématoxyline-Soudan 111, sur une lame, afin de mettre
« en relief les substances lipidiques ; méthode de
« Best ou de Langhans (solution de Lugol) sur l'autre, pour colorer le glycogène. »

Nous utilisons pour les ponctions des tumeurs du foie les mêmes colorations que pour les ponctions de n'importe quelles autres néoplasies.

Les Résultats

Huard, Meyer May et Joyeux donnent, en 1935, dans leur étude d'ensemble, 3 observations de cancer.

OBSERVATION n° 95

« T..., vieillard annamite de 70 ans, vient consulter à l'hôpital de Lannessan, pour une volumineuse tumeur épigastrique, évoluant à bas bruit depuis plusieurs mois. Ici, l'absence de douleurs et de fièvre rendait le diagnostic clinique plus facile. Néanmoins, une ponction épigastrique en pleine tumeur apporta l'intéressante précision suivante :

« Multiples petits massifs épithéliomateux isolés dans un stroma fortement œdémato-hémorragique. Les cellules composantes sont de nature glandulaire atypique. Protoplasme assez dense et sombre, neutrophile, abondant, mais sans limites précises. Le noyau est polymorphe, à chromatine assez riche et finement granuleuse. Les mitoses sont fréquentes, les formes anormales, ou même monstrueuses, sont nombreuses.

« *Conclusion.* — Epithélioma glandulaire atypique du foie.

« Dans le cas suivant, le diagnostic clinique était par contre fort difficile :

OBSERVATION n° 96

« Thi-Hoi, trente-sept ans, entre pour douleurs diffuses de l'hypocondre droit, accompagnées de l'apparition d'une tumeur dans la même région. Le début remonte à six mois, en ce qui concerne les douleurs, et à trois ans, en ce qui concerne la tumeur. Il y aurait eu, pendant un moment, une petite teinte subictérique. Actuellement, gros foie, grosse masse tumorale paraissant dépendre du foie et s'étendant jusqu'à l'ombilic, douloureuse à la palpation et légèrement rénitente.

« Amaigrissement; vomissements; pas de température. Examens de laboratoire : Présence d'urobiline dans les urines. Présence dans le sang de 1,60 de sucre par litre. Poly. : 80 % Globules rouges : 2.500.000. Globules blancs : 8.000. Parasitisme intestinal sans amibes. A la radio : grosse ombre paraissant liée à l'ombre hépatique située entre estomac et cô-

lon. Le foie lui-même est gros (18 centimètres). Le diaphragme surélevé et relativement immobile.

« En présence de tous ces signes, le diagnostic le plus vraisemblable est évidemment celui d'abcès du foie. Une ponction est faite dans la tumeur et l'on examine le contenu de la seringue (qui est liquide et a l'aspect de sang mêlé de pus), et les fragments tissulaires contenus dans le trocart :

« 1°) *Contenu de la seringue* : Il s'agit de pus composé de globules rouges plus ou moins altérés, et d'une quantité presque égale de cellules nucléaires en pleine dégénérescence. Certaines d'entre elles peuvent être reconnues comme ayant dû être des cellules hépatiques, d'autres comme des macrophages. Quelques-unes enfin, ayant un noyau gigantesque à contours irréguliers ou polycycliques, peuvent être interprétées comme ayant été réellement monstrueuses.

« 2°) *Contenu du trocart*. — Amas tissulaire, où l'on peut reconnaître un amas de cellules hépatiques néoplasiques, disposées graduellement autour d'un centre composé d'un petit vaisseau sanguin. Les cellules glandulaires sont presque toutes atteintes de dégénérescence nécrobiotique ; cependant, on reconnaît leur disposition architecturale.

« *Conclusion* : pus hépatique avec probabilité de néoplasme.

« En présence de ces renseignements, une laparotomie exploratrice fut décidée et exécutée. Elle permit de donner issue à un flot de pus bien lié, de type hépatique, dont on reconnut, qu'il était le ramollissement d'une masse tumorale. On en préleva un fragment pour l'analyse. Fermeture sur drain.

« Le fragment purulent prélevé à l'opération est composé d'un conglomérat d'éléments sanguins dégénérés. On retrouve des amas cellulaires de taille différente ou des cellules isolées. Tous ces éléments histologiques sont en dégénérescence plus ou moins accusée ; cependant dans certains de ces amas, il nous est permis de reconnaître qu'il s'agit de cellules glandulaires atypiques du type hépatique. Certaines d'entre elles apparais-

sent encore avec des noyaux de taille monstrueuse. Dans l'un de ces massifs, on voit une organisation architecturale périvasculaire, dans laquelle certains noyaux sont en mitose. Tous ces groupes sont constellés de pigments ferrugineux.

« *Conclusion* : Epithélioma glandulaire atypique avec dégénérescence purulente collectée en vacuoles.

« On voit par ce résultat que le diagnostic histologique avait pu être posé préalablement avec précision, grâce à la ponction-biopsie.

Voici encore un cas où la ponction-biopsie permit de poser un diagnostic précis et rapide :

OBSERVATION n° 97

« V. H., trente-quatre ans, entre pour tumeur épigastrique douloureuse. Le début remonte à 2 mois, par une crise abdominale, douloureuse, violente. Après cette crise, d'autres surviennent, à intervalles irréguliers. Il y a quinze jours, apparition d'une tuméfaction siégeant à l'épigastre.

« A l'examen : tumeur arrondie, mobile avec la respiration, rénitente, douloureuse, et d'une matité qui paraît solidaire de la matité hépatique. Amaigrissement marqué, léger subictère ; anémie ; pas de température. Examen de laboratoire : Glycémie : 1,50. Urée : 0,30. Poly. : 64 %. Globules rouges : 2.600.000. Globules blancs : 8.000. Parasitisme intestinal sans amibes.

« En présence de ces symptômes, le diagnostic le plus vraisemblable est celui de faux kyste hématique du pancréas. Cependant, la tumeur n'ayant pas de fluctuation vraie, mais paraissant légèrement indurée par endroits, on fait une ponction biopsie qui donne les résultats suivants :

« La biopsie est composée d'un agglomérat de nodules de tailles différentes, limitées par un fin réticulum conjonctif. Entre ces

nodules, présence de vaisseaux sanguins ou lymphatiques très dilatés. Le stroma est presque inexistant. La masse nodulaire est entourée de plages nécrotiques dont il est difficile de préciser la nature. Les nodules sont composés de grosses cellules, ne paraissant pas avoir d'organisation architecturale spéciale. Protoplasma dense, granuleux et neutrophile. Noyaux clairs, comportant un bloc central de chromatine. Fréquemment ces noyaux ont une grande taille et les mitoses atypiques sont très nombreuses.

« Conclusion : *Epithélioma glandulaire atypique nodulaire.* »

Fiessinger et Laur ont présenté à la Société d'Hématologie du 5 Novembre 1938, six observations de cancers secondaires du foie.

OBSERVATION I

« Mlle Baruch..., 26 ans, sarcome du rein avec métastases vertébrales et hépatiques. On ponctionne une masse de la grosseur d'une orange qui fait saillie sur la surface du foie. La numération de 100 cellules donne : polyn. neutro : 7 % ; polym. éosin. : 1 % ; grands et petits lympho. : 2 % ; cellules vacuolaires : 72 % ; cellules hépatiques avec protoplasme intact : 12 %.

« Les cellules vacuolaires sont du volume d'un grand mononucléaire, souvent avec petit croissant de protoplasme bleu clair. Le noyau présente une chromatine dense, violet foncé au Tribondeau, et il contient 3 ou 4 vacuoles claires, et 1 ou 2 nucléoles foncés. Il existe des cellules hépatiques intactes, par groupes de 5 ou 6 avec leur protoplasma typique.

OBSERVATION II

« Mme Auc..., 42 ans, cancer du sein, avec métastases hépatiques. La ponction d'un nodule du volume d'une noix, faisant saillie à la surface du foie révèle la présence de nombreux leu-

cocytes, avec un semis de cellules réduites à leur noyau, à protoplasma dense, creusé de 4 à 5 vacuoles claires. On remarque surtout du gigantisme cellulaire, si tant est que ces formations puissent être classées parmi les noyaux de cellules hépatiques. Certains atteignent 15 microns, c'est-à-dire le volume de certaines cellules indifférenciées du sang.

OBSERVATION III

« M. Petr..., 55 ans. Cancer de l'estomac avec métastases hépatiques. Le sujet ne présente d'ictère que les derniers jours de sa vie. La ponction hépatique est faite trois jours avant la mort. Le frottis est pauvre en cellules, mais il existe de grandes variations dans le volume de celles-ci. Beaucoup sont déchiquetées, non pas par étalement trop brutal, mais par dégénérescence grasseuse. Des gouttelettes de graisse ont empêché la coloration au Tribondeau de certaines plages de très gros noyaux. Aucune kinèse, et dans l'ensemble, surtout gigantisme cellulaire sans anomalies nettes.

OBSERVATION IV

« M. Lois..., 67 ans. Métastases hépatiques d'un cancer de l'estomac. Le foie est énorme, bosselé. On fait la ponction hépatique in extremis. Sur le frottis, on trouve des cellules hépatiques bien conservées, peu nombreuses, de très gros noyaux, vacuolaires, à chromatine compacte. Ni kinèse, ni cellules binucléées.

OBSERVATION V

« M. Gleisl..., 39 ans. Le malade présente de l'ictère, un amaigrissement de 10 kgs, en quelques mois, de la diarrhée, un foie énorme, dur, avec de nombreux nodules. B. W. négatif, fièvre à grandes oscillations. Exploration fonctionnelle du foie : résultats normaux, rose bengale, concentrations galactosuriques fractionnées normales. La ponction hépatique est

effectuée ; sur les frottis on trouve 80% d'éléments interprétés comme étant des noyaux de cellules hépatiques ; cytoplasma dense et présence de vacuoles. D'autres éléments sont plus clairs, à réseau chromatinien lâche.

OBSERVATION VI

« Dr Mo..., 45 ans. Cancer secondaire du foie, s'étant manifesté depuis quelques mois par un amaigrissement notable, de la fièvre et de la diarrhée. Ni ictère, ni ascite au moment de la ponction hépatique. Epreuves de rose bengale et de concentrations galactosuriques fractionnées normales à cette date, mais gros foie dur avec deux petites saillies suspectes.

La ponction de l'une de celles-ci donne un frottis où prédominent de très grosses cellules, à caractères difficiles à classer. Certaines sont des cellules hépatiques d'aspect normal, bien conservées. Beaucoup possèdent des noyaux doubles, accolés par une face, et on trouve par hasard une kinèse, irrégulière, à chromosomes abondants rangés en couronne C'est le seul exemple que nous possédons dans notre collection d'une kinèse dans un frottis de foie prélevé par ponction. »

Emile Weil, Isch-Wall, Perlès, ont publié à l'observation d'un cancer mélanique diagnostiqué par ponction.

OBSERVATION VII

« M. P..., 67 ans, tailleur, entre dans le service le 28 octobre 1935 pour asthénie progressive l'ayant obligé à quitter son travail il y a 3 mois. Depuis 1 mois, il se plaint de douleurs épigastriques et de vomissements fréquents. En même temps, le ventre augmente de volume. On note dans ses antécédents

qu'il y a un an et demi, on lui a enlevé une énorme verrue plantaire. A l'examen, l'état général paraît assez bon : au niveau de l'abdomen, on trouve un foie énorme, dur, lisse, non douloureux, atteignant l'ombilic. Il n'y a pas d'ascite ni de circulation collatérale. Au niveau de l'aîne droite existe une tumeur du volume d'un œuf de poule, dure, arrondie, adhérent aux plans profonds. Les urines sont foncées à l'émission, mais deviennent noires dès le lendemain elles contiennent de la mélanine que l'on en peut extraire en grandes quantités. On n'y trouve ni sucre ni albumine.

« Après son entrée, le malade voit son état général s'effondrer en quelques jours et meurt une semaine après son entrée. Pas d'autopsie.

« *Ponction du foie.* — Sur les lames, très grand nombre de cellules chargées de pigment. Celui-ci se présente sous forme de grains très variés de grosseur, depuis de petites granulations rondes jusqu'à des grandes à contours irréguliers ; certaines cellules se sont complètement bourrées. Le pigment est toujours intracellulaire, et de couleur franchement noire. Les cellules pigmentaires ont un aspect fusiforme, étoilé ou en queue de comète.

« *Ponction du ganglion de l'aîne.* — Le ganglion est envahi de cellules à noyau rond, nucléolé, à protoplasme étendu, souvent vacuolaire, ou chargé de granulations très fines et foncées, verdâtres. Certaines contiennent de grosses masses pigmentaires franchement noires.

« *Ponction du Sternum.* — Myélogramme normal, on n'y retrouve pas de cellules pigmentaires. »

RESULTATS PERSONNELS

OBSERVATION I

Examen n° 8.541 F. — (Observation due à l'obligeance de Monsieur le Professeur LEBON)

Tumeur primitive du Foie

Le 20 Janvier 1939, nous avons ponctionné la tumeur en deux

points différents. Nous avons obtenu ainsi deux séries d'étalements qui nous ont donné des résultats superposables et identiques, abstraction faite de la richesse relative des ponctions en éléments sanguins.

Les frottis obtenus ont été fixés, les uns à l'alcool absolu, les autres au formol salé ; d'autres enfin, aux vapeurs d'acide osmique.

1°) *Coloration supravitale* (suivant la méthode de Quensel) :

Cette coloration met en évidence, dans le produit retiré par ponction, la présence, au milieu d'éléments du sang, d'une grande quantité de cellules énormes, mesurant de 20 à 25 microns environ, à contours cytoplasmiques fort irréguliers.

Les noyaux sont grands ; ils mesurent 10 à 15 microns, — irréguliers, pourvus d'une chromatine grossière, disposée en flaques irrégulières. Certains d'entre eux sont pourvus d'un ou de deux nucléoles grands, excentriques.

2°) *Frottis fixé au formol salé ; coloré à l'hémalum-éosine.*

Ces frottis se montrent extrêmement riches en cellules néoplasiques.

Ces cellules sont très irrégulières et ont des dimensions très différentes, cependant elles sont toutes très grosses, les plus petites mesurent 15 à 20 microns, tandis que les plus volumineuses atteignent facilement 30 microns.

Les noyaux sont généralement très gros ; ils mesurent 10 à

15 microns — (rapport $\frac{N}{P} = \frac{1}{2}$ environ) — ils sont mons-

trueux, mais très irréguliers de forme ; tandis que les uns sont parfaitement circulaires, d'autres sont ovoïdes, allongés suivant un axe ; d'autres encore sont grossièrement triangulaires ou quadrangulaires.

Ces noyaux sont fortement basophiles ; ils présentent une structure chromatinienne disposée en flaques irrégulières. Certains d'entre eux sont pourvus d'un ou plusieurs nucléoles volumineux, disposés à la périphérie de leur surface, le rapport nucléole

— = 0'40 environ. D'autres présentent un état vacuolaire
noyau
caractéristique.

On note, en outre, l'existence de figures caractéristiques de divisions directe ou indirecte.

Les cytoplasmes sont légèrement éosinophiles et ont une structure finement granuleuse.

Il existe en outre sur les frottis des cellules hépatiques normales tout à fait caractéristiques ; certaines sont binucléées.

3°) *Frottis coloré à l'hémalum-carmin de Best.*

Cette coloration met en évidence une grande quantité de glycogène dans le cytoplasme des cellules cancéreuses, et aussi dans les cellules hépatiques normales. Nous soulignons que dans le cas particulier, ce signe n'a pas grande valeur.

4°) *Frottis coloré au May-Grünwald Giemsa.*

On retrouve à l'examen microscopique de ces frottis les caractères cytoplasmiques déjà décrits ; il n'existe cependant pas de « plastin-réaction » de Lipchutz.

Ce syndrome microscopique caractéristique nous a permis d'affirmer le diagnostic d'épithélioma de manière indiscutable.

OBSERVATION II. — Examen n° 86.037

Tumeur irrégulière du foie chez une femme de 52 ans.

La ponction directe nous a donné les mêmes résultats que ceux obtenus par l'examen précédent.

Conclusion

Nous voulons insister, comme l'ont déjà fait Fiessinger et Emile Weil, sur l'innocuité absolue du prélèvement à l'aiguille et sur son intérêt en pratique courante. Si la lecture des frottis est souvent difficile, comme le font remarquer ces auteurs, il n'en reste pas moins vrai que le cytodagnostic des tumeurs du foie est possible, et dans les cas que nous publions, il nous est facile de l'affirmer.

VII. — CANCERS DES ORGANES HEMATOPOIETIQUES

1° CANCERS SPLENIQUES

Historique

La ponction de la rate n'est pas un procédé nouveau. Elle fut pratiquée pour la première fois dans la seconde moitié du XIX^e siècle. Abandonnée en raison d'accidents consécutifs, elle fut reprise vers 1895 par Achard et ses élèves, et par Widal et son école, en vue du diagnostic bactériologique de la fièvre typhoïde.

En 1905, Hayashigava l'utilisa dans 109 cas de septicémie éberthienne. Nicolle et ses élèves à Tunis, les auteurs anglais en Egypte et aux Indes (Muir), montrent l'importance de la ponction de la rate pour le diagnostic du Kala-Azar, études reprises par Giraud et ses collaborateurs à Marseille et par d'Oelsnitz à Nice.

Von Nagy, en 1924, cherche à établir pour la première fois une formule splénique analogue à l'équilibre leucocytaire.

Alfred Melé, en 1925, consacre sa thèse à une vue d'ensemble de la ponction splénique, en insistant sur les rates palustres.

Paolo Introzzi fait en 1929 une étude détaillée de

la ponction dans les cas d'anémie pernicieuse de type Biermer, et en 1932, un article sur la ponction dans la maladie de Hodgkin.

Il faut citer en outre, quelques cas isolés publiés, tels que ceux de Hirshfeld et Klemperer en 1912, de Pick, qui le premier, a employé la ponction de la rate dans la maladie de Gaucher. Il a été suivi par de nombreux auteurs, en particulier par le Professeur Merklen, de Strasbourg, en 1932.

Enfin, les nombreux cas publiés par P. Emile Weil, en 1933-1934, en collaboration avec Isch-Wall, la thèse inaugurale de Suzanne Perlès et leur monographie désormais classique doivent être cités en première ligne.

Dans le cas particulier de la ponction dans le diagnostic des cancers de la rate, relativement peu de chose a été fait.

Foix et Roemmelé, en 1912, ont les premiers, rapporté un cas de sarcome primitif de la rate diagnostiqué par ponction.

Ainsi, les observations de cancers ponctionnés de la rate sont rares dans la littérature médicale moderne, la rareté de ces néoplasmes en est vraisemblablement la cause. Mais il est important de dépister ces tumeurs car, malgré leur malignité, leur ablation entraîne souvent une amélioration notable.

Technique

La ponction des cancers de la rate n'offre aucune particularité ; elle est absolument identique à celle des splénomégalias de causes quelconques. Elle est

devenue classique depuis la monographie des auteurs parisiens, les travaux de Napier (1928) et de Nagy.

Les Résultats

Suzanne Perlès publie dans sa thèse inaugurale deux observations de ponction de cancers spléniques.

OBSERVATION I

Mme DOL. V..., sans profession, 60 ans (Mai 1933), malade très amaigrie, entre à l'hôpital pour troubles de l'état général et douleurs abdominales dont le début est difficile à préciser. On découvre une grosse masse débordant à gauche les fausses côtes, de trois travers de doigt (volume d'une orange), masse arrondie, sphérique, et immobile ; foie gros, dur et douloureux ; circulation veineuse collatérale ; adénopathie axillaire gauche ; petits ganglions carotidiens. L'examen clinique ne permet pas un diagnostic et l'hémogramme ne montre qu'une anémie à 2.100.000 G. R.

Ponction de la tumeur.

La ponction montre la présence d'un suc rosé, peu visqueux mais d'aspect différent de celui du sang pur.

L'examen microscopique révèle la présence de globules rouges normaux en grand nombre, avec quelques éléments blancs, ces derniers dans une proportion semblable à celle du sang. On ne trouve pas d'éléments anormaux caractéristiques.

Sur cette ponction, on peut éliminer le diagnostic de rate normale hypertrophique, et l'on est en droit de soupçonner la présence d'une tumeur, dont la nature reste indéterminée.

En effet, il manque des cellules caractéristiques pour un diagnostic certain ; on fait alors une laparotomie exploratrice qui montre une grosse rate très adhérente, inextirpable. La vérification ultérieure (autopsie) nous a permis d'expliquer ce cas embarrassant.

Il s'agissait d'un cancer métastatique de la rate, dont l'origine est la dégénérescence maligne des deux ovaires. L'aiguille avait pénétré non pas dans du tissu splénique, mais dans du tissu cancéreux de néoformation qui, à l'endroit même de la ponction, était dépourvu de cellules.

OBSERVATION II.

M. WIN..., boulanger, 39 ans (Juin 1932). — Le malade se fait hospitaliser pour tuméfactions multiples des régions sous-maxillaire et cervicale.

Le début des troubles remonte à sept ou huit mois. A cette époque seraient apparus, d'une façon très insidieuse, quelques petits ganglions dans la région sous-mentonnaire. En outre, quelques signes généraux : perte de l'appétit, amaigrissement, asthénie, sueurs profuses, température ascillant entre 37,5 et 38. On ne trouve pas d'antécédents notables ; c'est un éthylique modéré mais certain, n'ayant jamais présenté d'accidents pulmonaires ; aucun passé syphilitique. M. WIN... a toujours été bien portant jusqu'à l'apparition de ces ganglions.

A l'examen, malgré l'amaigrissement qu'il ne peut du reste préciser, le malade présente un bon état général. On note des ganglions de volume variable (de la grosseur d'un pois à la taille d'une noix), formant des masses irrégulières plus ou moins fusionnées, dans les différentes régions ganglionnaires avec prédominance au cou, aux aisselles et dans les aines. Ces ganglions, immobiles ou peu mobiles sur les plans profonds, n'adhèrent pas à la peau. Leur consistance est dure et régulière ; ils sont absolument indolores. L'examen pulmonaire est normal ; le système nerveux indemne ; le cœur ne présente pas d'anomalies. La rate est très augmentée de volume ; facilement palpable sous la peau, son pôle inférieur est situé à 4 cm. environ au-dessous de l'horizontale ombilicale ; son bord inférieur, crénelé, se palpe aisément ; cette rate est dure, lisse, régulière, indolore. Le foie est augmenté de volume et déborde les fausses côtes de quatre travers de doigt. Pas d'ascites, pas de circulation collatérale.

On pratique concurremment l'hémogramme, le splénogramme et la biopsie ganglionnaire.

SPLÉNOGRAMME :

Polynucléaires :

— Neutrophiles	17
— Eosinophiles	2

Lymphocytes :

— Typiques	24
— Jeunes	10

Moyens mononucléaires	9
Monocytes	6

<i>Cellules tumorales</i>	23
------------------------------------	----

Hémoblastioblastes	2
Hémocytoblastes	1
Myélocytes	1
Métamyélocytes	3
Normoblastes	2

Fond assez épais, granuleux.

Globules rouges, grosses légions, anisocytose, polychromatophilie (basophilie).

Hématoblastes par petits paquets.

Eléments excessivement labiles. Un très grand nombre sont étirés et déchiquetés. Beaucoup se présentent sous forme de plaques réticulées. Les éléments tumoraux sont représentés par des cellules à noyaux plus ou moins clairs, dont la chromatine se répartit sous forme spongieuse ou réticulaire, avec

vacuoles et nucléoles souvent énormes. Les dimensions de ces cellules dépassent de beaucoup celles d'un monocyte ; le protoplasme est plus ou moins abondant, hyalin et légèrement teinté en bleu.

Biopsie du ganglion : architecture complètement méconnaissable ; le tissu de soutien est représenté par quelques éléments fusiformes en files ; la vascularisation est peu abondante. Tout le restant est formé par la juxtaposition de cellules à noyaux sphériques, petits et foncés, gros et clairs ; à protoplasme hyalin peu étendu ; quelques cellules présentent un noyau bourgeonnant monstrueux. Les mitoses ne sont pas rares.

L'injection de bouillie ganglionnaire au cobaye ne montre rien de particulier. On soumet le malade aux rayons. Aggravation progressive et mort en septembre 1932.

Autopsie : rate de 825 gr. ; surface présentant des zones de péricapnisme blanchâtre et nacrée, bosselures.

Macroscopiquement : A la coupe, dans une pulpe très rouge, on voit de nombreux noyaux blanchâtres, variant de la grosseur d'une noix à celle d'une petite mandarine. On ne peut reconnaître à l'œil, dans la pulpe rouge, les corpuscules de Malpighi.

Microscopiquement : la coupe d'une partie tumorale montre les mêmes particularités que la biopsie du ganglion.

L'autopsie des autres organes n'avait rien montré de particulier.

Résultats personnels

OBSERVATION n° 5.439. — Examen n° 8.356 F.

(Observation due à l'obligeance M. le Pr BENHAMOU)

« N., 35, ans, est hospitalisé salle Laveran, le 23 juin 1938, « pour une ascite à répétition et venait se faire ponctionner.

« Depuis 6 mois, il avait maigri, en même temps que son « ventre avait augmenté de volume et qu'il présentait quel-

« ques accès fébriles, mis sur le compte du paludisme. Pas
« d'antécédents spécifiques, pas d'alcoolisme.

« A l'examen, on se trouve en présence d'un homme ama-
« gri, thorax décharné, chez lequel toute l'analyse clinique se
« résume en une ascite considérable, et dans la perception, à
« travers le liquide, d'une masse irrégulière, donnant l'im-
« pression d'une rate de contour irrégulier, mal délimité. La
« ponction donne issue à un liquide citrin ayant les carac-
« tères d'un transudat encore que le chiffre d'albumine os-
« cillait autour de 25 grammes.

« On perçoit à ce moment plus nettement le caractère irré-
« gulier de la tumeur splénique, en même temps que le ma-
« lade insiste sur la douleur qu'il ressent à la pression.

L'examen du sang pratiqué le 26 juin 1938 donne les résultats
suivants :

Formule leucocytaire

Glob. Rouges	 : 2.670.000	Poly-neutro	 96
Hémoglobine	 : 40 %	Poly-éosino	 0,5
Reticulocytes	 : 0,9 %	Grands-mono	 0
Plaquettes	 : 272.000	Moyens-mono	 2,5
Glob. Blancs	 : 164.000	Lymphocytes	 1

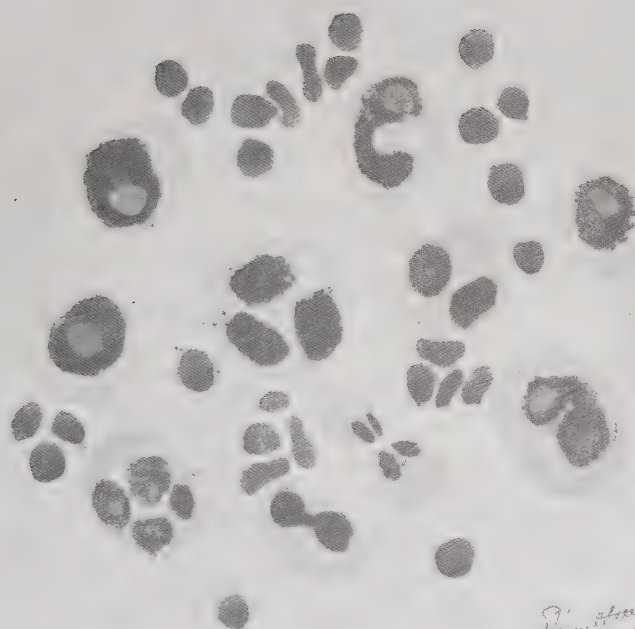
« On pense à un sarcome de la rate et on pratique une
« ponction.

« Déjà, par simple Giemsa, on est frappé de l'existence de
« cellules anormales, nucléolées, dont la nature sera bientôt
« confirmée par l'examen selon la méthode du Professeur
« Montpellier et du Docteur Cohen-Solal. »

Examen microscopique

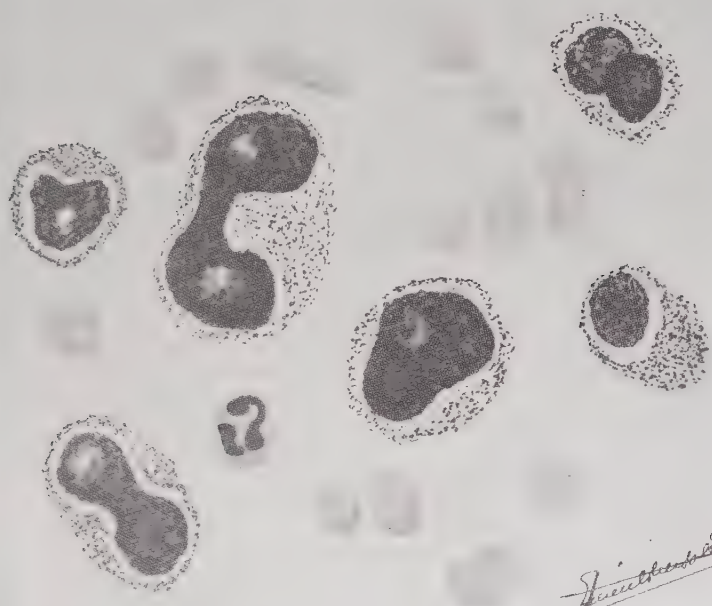
1°) *Frottis coloré à l'hémalum-éosine.*

« Au faible grossissement, le frottis se montre riche en élé-
ments cellulaires néoplasiques. Les uns sont isolés et inti-
mement mêlés à des cellules sanguines, les autres sont grou-
pés sous forme d'amas de plusieurs centaines.



Sp. m. m. m.

men n° 8.356 *F* (1). — Ponction d'un cancer primitif de la rate. Coloration à l'hémalum.
Cellules irrégulières et multinucléées. Irrégularité des contours nucléaires, gros nucléoles.
nucléole
noyau : très élevé. Multiples figures de division amitotique.



Heinrich

Examen n° 8.356 F (2). — Ponction d'un cancer primitif de la rate. Coloration au May-
ünwald-Giemsa. Mise en évidence de la « plastin-reaction » de Lipschutz.

Ces cellules ont un petit diamètre de 15 à 20 microns environ.

Les noyaux sont très irréguliers de forme ; tandis que les uns sont grossièrement circulaires, d'autres sont déchiquetés, d'autres encore sont multilobulés.

Ils sont tous très basophiles, et sont pourvus d'une chromatine à structure grossière, en flaqes.

Ces noyaux sont le plus souvent nucléolés. Le rapport est égal à 5/15 environ, c'est-à-dire, 0,33. Il existe de nombreuses cellules multinucléées, contenant deux, trois et même quatre noyaux.

On note la présence de très nombreuses figures de division directe. En particulier, il existe des cellules dans lesquelles les deux noyaux sont simultanément en division directe.

Les cytoplasmes sont légèrement éosinophiles et de structure homogène.

2°) *Frottis coloré à l'hémalun-carmin de Best.*

Cette coloration met en évidence une grande quantité de glycogène dans les cytoplasmes.

3°) *Frottis coloré au May-Grünwald-Giemsa.*

Les éléments cellulaires montrent « une plastin-réaction » tout-à-fait typique.

« L'autopsie montre les aspects anatomo-pathologiques suivants :

« Liquide sérofibrineux abondant qui s'écoule à l'ouverture
« du péritoine. Il existe dans la moitié gauche de l'abdomen
« une grosse masse tumorale s'enfonçant profondément dans la
« partie postérieure du ventre. Cette tumeur est de colora-
« tion gris jaunâtre, très dure, adhérente aux organes avoi-
« sants, colon et estomac en particulier.

« Le bloc détaché, on constate qu'il s'agit bien d'une rate
« dont le pôle supérieur, sur une étendue de deux à trois tra-
« vers de doigt, est encore intacte ; tout le reste de l'organe
« est envahi par une tumeur énorme, irrégulière. Le poids de
« l'ensemble était de 4 kgs 500.

« A la coupe, apparaissent de chaque côté de la tranche, « des nodules d'aspect laiteux, presque au milieu de la masse, se trouve une petite cavité de la grosseur d'une noix. « Les ligaments gastro-colique et gastro-splénique sont infiltrés ; dans le ligament gastro-colique existe un ganglion « énorme.

« Les reins sont aussi envahis par des noyaux d'allure « néoplasique. On ne découvre de métastases ni dans les poumons, ni dans aucun autre viscère.

OBSERVATION n° 5.645

Examen n° 1.722 C. — (Observation due à l'obligeance de M. le Professeur BENHAMOU)

« M. Bachir, 40 ans, entre à l'hôpital le 20 décembre 1939, « dans un état de cachexie extrême, avec un thorax amaigri « et un ventre distendu par une ascite énorme.

« Il n'y a pas d'antécédents en dehors d'un paludisme « testable et qui n'a pas fait sa preuve.

Différents examens sanguins ont été pratiqués aux dates respectives

	23-11-38	30-11-38	20-2-39
Glob. Rouges	3.110.000	3.380.000	4.410.000
Hémoglobine	60	60	80
Reticulocytes	2,4 %	2,00 %	1,4 %
Plaquettes	96.000	139.000	122.000
Glob. Blancs	5.600	4.400	4.600

Formule leucocytaire

Poly-neutro	56	49,5	56
Poly-éosino	1,5	1,5	1,5
Grands-mono	4,5	2,5	3
Moyens-mono	35,5	40	39
Lymphocytes	2	6	3
Myélocytes	0,5	0,5	4
Méta-myélocytes	0	0	3,5

« La ponction s'impose d'urgence. Le liquide sérofibrineux

« qui s'écoule donne aux examens répétés, les caractères d'un
« transudat, mais on est frappé par la présence d'une rate
« dure et irrégulière, tandis que le foie est normal.

« La ponction splénique, pratiquée aussitôt montre, au
« transudat, mais on est frappé par la présence d'une rate
« sarcomateuse. C'est l'examen des cellules, pratiqué suivant
« la méthode du Professeur Montpellier et du Docteur Cohen-
« Solal qui apporte une confirmation à ce diagnostic hésitant. »

Examen microscopique

Protocole identique et absolument superposable au précédent.
Des séances de radiothérapie sont aussitôt instituées, et,
« contrairement au pronostic immédiatement fatal qui nous
« avait paru s'imposer, on voit l'état général s'améliorer.

« Les progrès continuent, l'appétit revient, le malade ne se
« plaint plus que de la répétition du syndrome ascitique, pour
« lequel il demande des ponctions répétées.

Conclusion

Comme pour les cancers de n'importe quels autres or-
ganes, le cytodiagnostics des cancers spléniques permet
facilement de les identifier.

2) LES TUMEURS GANGLIONNAIRES (1)

Historique

Les ponctions ganglionnaires sont actuellement très utilisées en pratique courante. Depuis longtemps déjà, elles furent préconisées dans le diagnostic de la syphilis. Parmi les travaux les plus marquants, il convient de citer ceux de Boutteau (1931), de Chatellier (1922), de Gaté et Guilleret (1933), Gougerot et Blum (1930), Wolff (1926), Van Haelst (1933). Plus récemment, elle fut surtout pratiquée en France par P. Emile-Weil, Isch-Wall et S. Perles, pour l'identification des adénopathies symptomatiques de la maladie de Hodgkin.

Ces mêmes auteurs, à l'occasion d'une observation d'un cancer mélanique du foie, diagnostiqué par ponction, ont donné la description de la ponction d'un ganglion métastasié.

En France, on ne trouve guère d'études d'ensemble de ponctions de tumeurs ganglionnaires primitives ou secondaires.

A l'étranger, les observations sont nombreuses. Il faut citer les travaux de Martin et Ellis, Sharp, Whurmann (1935), Veroni et Borst (1933), Dustin, Blumenthal, Fleischacker (1937), Bastos Auvart, Chlopin. Mais il faut réserver une place toute spéciale à

(1) Nous ne ferons pas état de la valeur de la ponction ganglionnaire dans la lymphogranulomatose maligne, car nous pensons que l'étiologie de cette affection n'est pas encore connue et que sa nature néoplasique est loin d'être démontrée.

la monographie complète illustrée d'une iconographie très abondante qu'Alfredo Pavlowsky a publiée en 1934 sur « la contribution de la ponction ganglionnaire dans le diagnostic chirurgico-clinique des affections ganglionnaires ».

Technique

La technique de ponction ganglionnaire est fort simple, elle ne mérite pas, croyons-nous, une description particulière.

Les résultats

Pavlowsky a publié 7 observations de tumeurs ganglionnaires diagnostiquées par ponction.

OBSERVATION I

Ponction d'un nodule dermique voisin d'un épithélioma thyroïdien.

L'étude cytologique montre que les cellules se conservent, identiques à celles se trouvant dans la tumeur primitive. Le cliché de cette observation que l'auteur donne, est l'image identique des frottis de notre observation IV, et des étalements de crachats symptomatiques d'une métastase pulmonaire d'un épithélioma thyroïdien (cf. crachats ; observation I).

OBSERVATION III

Métastase ganglionnaire supraclaviculaire d'un épithélioma pulmonaire.

OBSERVATION II

Métastase ganglionnaire d'un épithélioma cutané.

L'examen cytologique montre : des cellules épithéliales bien différenciées, pourvues d'une membrane protoplasmique bien

distincte, d'un grand nucléole excéntrique et d'un réseau de chromatine disposé en mailles fines.

OBSERVATION IV

Métastase ganglionnaire d'un adéno-cancer de la mamelle.

Le cytodiagnostics a permis de faire le diagnostic et de décider l'ablation du sein.

OBSERVATION V

Métastase ganglionnaire susclaviculaire d'un séminome testiculaire.

L'examen microscopique de la ponction a montré l'image caractéristique du séminome.

OBSERVATION VI

Sarcome ganglionnaire.

OBSERVATION VII

Lymphosarcome primitif.

La ponction a permis d'affirmer le diagnostic, permettant le diagnostic différentiel.

OBSERVATION

de Emile WEIL-ISCH-WALL et S. PERLÈS

Ponction d'un ganglion symptomatique d'un cancer mélanique du foie.

Cette ponction a donné une image identique à celle de la ponction du foie (cf. les tumeurs hépatiques).

Résultats personnels :

Nous présentons six observations de tumeurs ganglionnaires secondaires. Dans tous les cas, le diagnos-

tic a pu être affirmé par examen cytologique, diagnostic qui fut confirmé dans chaque cas par l'examen biopsique.

OBSERVATION I. — *Examen n° 7.371 F.*

Adénopathie axillaire et tumeur du sein.

1°) *Frottis coloré à l'hémalun-éosine.*

Le frottis est extrêmement riche en cellules néoplasiques. Ces cellules sont extrêmement variées de formes et de taille ; les unes sont très grosses ; d'autres au contraire sont plus petites.

Elles possèdent toutes un noyau extrêmement gros, ayant une taille toujours supérieure aux 2/3 de celle de la cellule. Ces noyaux sont faits d'une chromatine disposée en plaques irrégulières et d'architecture extrêmement grossière ; ils offrent en outre à l'examen un nucléole volumineux, excentrique ; il existe en outre de nombreuses figures de divisions.

Le cytoplasme, peu important, est légèrement éosinophile et vacuolaire par place.

On note en outre l'existence de nombreuses cellules en dégénérescence.

Il n'existe sur le frottis que peu d'éléments du sang et de la lignée lymphoïde.

2°) *Frottis coloré à l'hémalun-carmin de Best.*

Cette coloration montre à l'intérieur de cytoplasme une quantité importante de glycogène.

3°) *Frottis coloré au May-Grünwald-Giemsa.*

Cette technique ne met pas en évidence de plastin-réaction de Lipschutz.

Cette étude cytologique nous a permis d'affirmer le diagnostic d'épithélioma métastatique.

La biopsie du ganglion ponctionné et de la tumeur du sein a confirmé le cytodagnostic.

OBSERVATION II

Examen n° 8.146 F.

Adénopathie axillaire et tumeur du sein.

L'étude cytologique de la ponction ganglionnaire nous a donné des résultats identiques à ceux que nous avons obtenus par l'examen n° 7.371 F. dont nous avons donné le protocole.

Dans ce cas aussi ; la biopsie a confirmé le diagnostic tranché de façon absolue par le cytodiagnostics.

OBSERVATION III

Examen n° 1.735 C. — (Observation due à l'obligeance,
de M. le Professeur COSTANTINI)

Malade indigène, de 23 ans, hospitalisé à la clinique chirurgicale pour une énorme tumeur du cou. Cliniquement, le diagnostic de lymphosarcome s'impose.

La ponction de la masse tumorale nous a donné les résultats suivants :

1°) *Frottis coloré à l'hémalum-éosine.*

Le frottis montre la présence d'une grande quantité d'éléments néoplasiques.

Toutes ces cellules sont pourvues d'un gros noyau irrégulier, à chromatine abondante disposée en flaques grossières.

La plupart de ces noyaux renferment un ou plusieurs nucléoles volumineux, placés contre la membrane nucléaire ; il existe en outre de nombreuses figures de divisions typique et atypique.

Le cytoplasme est légèrement éosinophile il ne présente aucune autre particularité susceptible d'être notée.

2°) *Frottis coloré à l'hémalum-carmin de Best.*

Cette coloration met en évidence une quantité importante de glycogène à l'intérieur des cytoplasmes.

La biopsie ganglionnaire a confirmé le diagnostic d'épithélioma métastatique.

De plus, l'examen oto-rhino-laryngologique a montré après coup, une ulcération du cavum, d'allure cancéreuse.

OBSERVATION IV. — Examen n° 8.443 F.

(Observation due à l'obligeance M. le Pr BENHAMOU)

Il s'agit d'une femme indigène de 40 ans, présentant des lésions multiples du squelette, d'allure métastatique.

L'examen le plus minutieux n'a permis de mettre en évidence la tumeur primitive.

Au niveau de la face externe du bras g. existait un nodule gros comme une amande, qui, plus certainement, devait être une métastase sous-cutanée, et non pas un ganglion métastasié.

Cependant sa ponction fut identique à celle d'un ganglion ; c'est pour cette raison que nous rangeons cette observation dans le chapitre des « tumeurs ganglionnaires ».

1°) Frottis fixé à l'alcool absolu, coloré à l'hémalum-éosine.

Outre la présence de nombreuses cellules à caractères néoplasiques, il existe sur le frottis de nombreuses formations vésiculaires, tout à fait caractéristiques.

2°) Frottis fixé à l'alcool, coloré au Muci-carmin de Mayer.

Cette coloration met en évidence le caractère sécrétoire et la polarité des éléments cellulaires.

3°) Frottis coloré au May-Grünwald-Giemsa.

Les éléments néoplasiques ne montrent pas de plastin-réaction de Lipschutz.

Ce syndrome cyto-histologique nous permet d'affirmer le diagnostic de métastase d'épithélioma thyroïdien.

La coupe histologique du nodule confirma entièrement ce diagnostic.

OBSERVATION V. — Examen n° 8.404 F.

(Observation due à l'obligeance M. le Pr BENHAMOU)

Ascite importante et adénopathie inguinale bilatérale chez une femme indigène de 58 ans.

NUMÉROS DES EXAMENS	DIAGNOSTIC CLINIQUE	CYTOLOGIQUE (ponction sur le vivant)	DIAGNOSTIC BIOPSIQUE
7.371 F	Métastase d'une tumeur de la mamelle	Epithélioma métastatique	Cancer du Sein Epithélioma métastatique
8.146 F	Métastase d'une tumeur de la mamelle	Epithélioma métastatique	Cancer du Sein Epithélioma métastatique
1.735 C	Lymphosarcome du cou	Epithélioma métastatique	Epithélioma métastatique du cavum
8.443 F	Diagnostic ne peut être précisé	Epithélioma thyroïdien métastatique	Métastase d'un épithélioma thyroïdien
8.404 F	Adénopathie inguinale et ascite	Métastase d'un épithélioma végétant de l'ovaire	Epithélioma végétant de l'ovaire
8.398 F	Adénopathie sus-claviculaire chez un opéré d'une tumeur testiculaire	Métastase d'un Séminome	Métastase d'un Séminome

Tableau résumant les résultats du cytodiagnostic
dans six cas de cancers ganglionnaires

La ponction des ganglions inguinaux nous a donné des frottis fort intéressants :

1°) *Frottis fixé à l'alcool absolu, coloré à l'hémalum-éosine.*

Il existe sur les frottis une grande quantité de cellules cancéreuses typiques. On trouve en outre quelques formations papillaires plus ou moins importantes.

2°) *Frottis à l'alcool absolu,
coloré au mucicarmine de Mayer.*

Cette coloration met en évidence le caractère sécrétoire des éléments néoplasiques.

3°) *Frottis fixés à l'alcool absolu,
coloré au May-Grünwald-Giemsa.*

Il n'existe pas de platin-réaction.

Cet aspect microscopique et la connaissance de la clinique nous ont permis d'affirmer le diagnostic de métastase d'un épithélioma végétant de l'ovaire.

La biopsie, la cytologie de l'ascite, enfin les constatations nécropsiques faites par nous-mêmes, ont confirmé le cytodagnostic.

OBSERVATION VI

Examen n° 8.398 F. — (Observation due à l'obligeance
de M. le Professeur LEBON)

Adénopathie sus-claviculaire chez un opéré d'une tumeur testiculaire.

La ponction nous a donné sur frottis l'image caractéristique que nous avons décrite et sur laquelle nous avons plus d'une fois insisté avec notre Maître, Monsieur le Professeur Montpellier.

Il s'agissait d'une métastase d'un séminome testiculaire. Diagnostic d'ailleurs confirmé par la biopsie.

Conclusion

Le cytodagnostic permet donc facilement le diagnostic des cancers ganglionnaires.

3) LA PONCTION STERNALE CHEZ LES CANCEREUX

La ponction sternale permet de confirmer par critère histologique le diagnostic de métastase médullaire. Malgré la complexité du paysage microscopique d'un médullogramme pathologique, on peut, grâce à une étude minutieuse, mettre en évidence, les différents caractères cytologiques d'une cellule cancéreuse et affirmer ainsi le diagnostic de cancer.

Historique et résultats

Fleischhacker, en 1936, a montré, dans une étude complète et très intéressante sur la ponction sternale dans la maladie de Gaucher et dans les métastases médullaires de cancer, que dans quatre cas il avait pu mettre en évidence la présence de cellules cancéreuses à la ponction sternale. Il s'agissait respectivement de métastase : d'un sarcome du nez, d'un cancer bronchique, d'un hypernéphrome et enfin d'un cancer de la prostate.

Après lui, Wuhrmann a confirmé la présence de cellules cancéreuses à la ponction sternale dans un cas de métastase médullaire d'un épithélioma de la prostate.

Mallet et Lefèvre, d'une part, Emile Weil, Isch-Wall et Perles, d'autre part, enfin, nous-mêmes avons pu confirmer ces résultats.

Dans deux cas de métastases sternales de cancer, nous avons pu reconnaître à l'examen du médullogramme la présence de nombreuses cellules cancéreuses.

Mais, Mallet et Lefèvre vont plus loin. Ces auteurs prétendent que chez tous les cancéreux et sans qu'il y ait la moindre manifestation clinique ou radiologique de métastase sternale, la ponction du sternum leur a permis de mettre toujours en évidence la présence de cellules cancéreuses dans la moëlle.

Systématiquement, nous avons ponctionné le sternum de nombreux sujets atteints de cancers. Nous avons choisi ces malades parmi les plus atteints, les plus cachectiques, ceux présentant différentes métastases. Ceux enfin chez qui la dissémination cancéreuse eut le plus de chance de se rencontrer. Jamais, nous n'avons trouvé de cellules cancéreuses.

Nous résumons, dans le tableau suivant, trente-cinq observations de ponctions sternales chez différents cancéreux :

VIII. — PONCTIONS STERNALES chez les CANCEREUX

NUMÉROS DES	CANCERS EN CAUSE	Présence de cellules cancéreuses dans le splénogramme
1.744 C	Séminome testiculaire (1.200 grammes) ; Métastases osseuses multiples (5)	Absence totale
1.493 C	Epithélioma de type wolffien du testicule	» »
8.298 F	Embryome cancérisé du testicule	» »
8.423 F	Séminome testiculaire	» »
1.777 C	Epithélioma de la vulve	» »
1.761 C	Epithélioma cutané très étendu	» »
1.752 C	» » »	» »
1.819 C	» » »	» »
1.256 C	» » »	» »
1.339 C	» » »	» »
1.779 C	» » »	» »
1.733 C	» » »	» »
8.285 F	Epithélioma du Sein	» »
1.745 C	Epithélioma gastrique	» »
1.766 C	Epithélioma de la vulve	» »

VIII. — PONCTIONS STERNALES chez les CANCEREUX (Suite)

NUMÉROS DES	CANCERS EN CAUSE	Présence de cellules cancéreuses dans le splénogramme
1.818 C	Epithélioma du vagin	Absence totale
7.825 F	Epithélioma de l'utérus	» »
1.773 C	» »	» »
1.779 C	» »	» »
U C I	» »	» »
1.307 C	» »	» »
8.157 F	» »	» »
8.117 F	» »	» »
7.666 F	Ostéo-sarcome du maxillaire	» »
L G 2	Epithélioma de l'estomac	» »
8.421 F	Epithélioma	» »
8.396 F	Ostéo - Sarcome	» »
8.346 F	Epithélioma du sein	» »
8.478 F	Epithélioma du corps thyroïdien et métastases multiples	» »

VII. — LES CANCERS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

LA PONCTION CEREBRALE

LA CYTOLOGIE

DU LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

L'introduction de l'encéphalographie dans la pratique courante a permis au radiodiagnostic de voir s'accroître ses succès. De plus, les nouvelles méthodes d'examen neurologique plus affinées permettent assez souvent le diagnostic de localisation au niveau de régions cérébrales, qui, jadis, était impossible.

Cependant, il reste encore beaucoup à désirer dans ce domaine. Si, dans la plupart des cas, la variété de la tumeur au moins peut être établie par ces moyens avec de grandes chances de probabilité, elle n'en reste pas moins incertaine dans la plupart des cas.

C'est alors qu'interviennent seules avec certitude, les méthodes biopsiques : la ponction du cerveau et l'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien. Forster, en 1931, et Bertha, en 1935, ont mis en lumière la valeur de ces méthodes.

I. — LA PONCTION CEREBRALE

Historique. — Depuis longtemps, des tentatives isolées de trépanation, suivie de ponction, ont été faites. Mais, c'est seulement depuis les travaux de E. Neisser et K. Pollack que la ponction cérébrale a été introduite comme moyen de diagnostic.

Wernicke, d'autre part, estimait cette méthode comme de très grande valeur, et l'employait couramment dans sa clinique pour le diagnostic des tumeurs cérébrales.

Forster, dans son travail, écrit :

« Bien que maintenant, après plus de 25 ans, l'importance diagnostique et, dans quelques cas, thérapeutique de cette méthode soit établie, celle-ci n'est encore utilisée relativement que par peu de médecins en Allemagne et presque personne en dehors de l'Allemagne. Quant à moi, j'emploie cette méthode depuis plus de 25 ans, j'en ai une très grande expérience et je ne voudrais plus m'en passer.

« Dans beaucoup de cas, je n'aurais pas pu, sans elle, intervenir heureusement, sur la tumeur cérébrale ».

Ces conclusions, publiées en 1931, sont encore valables. Il ne semble pas que ces deux méthodes de diagnostic, la ponction du cerveau et l'étude cytologique du liquide céphalo-rachidien, aient retenu l'attention des cliniciens.

Technique. — (1).

On rase et on aseptise le crâne. Les parties molles et l'os sont perforés en un temps par un petit trépan dont la mèche mesure 2 mm. 1/4. Le trépan est mis en marche par un électromoteur. Par l'orifice du trépan, on introduit une aiguille creuse de 1,3 d'épaisseur et d'un diamètre de 0,8 mm. munie d'un mandrin. On emploie de préférence des aiguilles de platine iri-

(1) Nous donnons in-extenso la description de Forster.

dié, ou de nickel pur, les aiguilles d'acier ne conviennent pas à cause de la rouille. La longueur des aiguilles est de 7 à 10 centimètres. La ponction de l'hypophyse selon la méthode de Simons et Hirschmann nécessite des aiguilles de 12 cm., plus longues par conséquent. On ponctionne avec des aiguilles pointues qui ne doivent essentiellement pas être aiguisées trop obliquement. Comme seringue, j'emploie de préférence une seringue de verre bien taillée, contenant un piston de verre et un cône métallique également bien taillés.

Il n'est pas nécessaire d'anesthésier. Nelsser et Polacke ne jugent pas même l'anesthésie locale nécessaire. Elle est en effet superflue chez des malades obnubilés. Habituellement, j'utilise chez ces malades-là une courte anesthésie au chlorure d'éthyle, afin qu'ils puissent être maintenus absolument tranquilles. Dans tous les cas, on pratique une anesthésie locale du cerveau au chlorure d'éthyle.

Ceci non pas tant pour anesthésier que pour fixer les parties molles sur l'os par la congélation, et pouvoir ainsi facilement introduire l'aiguille creuse dans la peau, après avoir retiré le trépan. Sans ces mesures de prudence, il est parfois fort difficile de trouver l'orifice de trépanation à travers les surfaces cutanées qui glissent. La main qui tient le trépan repose sur le crâne. On est de cette façon maître du trépan, on sent nettement la lame externe, le diploé, la lame interne, et on peut ainsi bien retenir et faire arrêter le mouvement circulaire sans blesser la dure-mère.

On fait tourner le trépan à pleine allure, le crâne

est très vite perforé. Après l'arrêt du moteur, on se fait passer rapidement l'aiguille, que l'on maintient auprès du trépan, afin de conserver la bonne direction, et, aussitôt qu'un assistant a retiré le trépan, on introduit l'aiguille.

Celle-ci rencontre d'abord la dure-mère. On adapte alors la seringue, et, tout en aspirant, on enfonce plus profondément l'aiguille puis on la retire.

Parfois, par exemple dans les cas d'enchondrome ou d'endothéliome, on perçoit nettement la consistance dure de la tumeur. Si l'on soupçonne l'existence d'une tumeur profonde, on introduit l'aiguille avec le mandrin ; celui-ci n'est retiré que lorsque l'on est parvenu à la profondeur voulue, et c'est alors seulement que l'on aspire avec la seringue.

On fait de même pour la ponction ventriculaire.

Le cylindre de substance cérébrale ainsi obtenu se trouve dans la seringue même, ou dans l'aiguille, et on l'introduit dans un flacon rempli d'alcool à 96 %. Lorsqu'il y a du liquide ventriculaire, il faut l'examiner aussi vite que possible au point de vue cytologique, et au point de vue du taux de l'albumine et de la réaction de Wassermann.

Le cylindre de substance cérébrale est inclus, puis coloré ultérieurement au Nissl, au Van Gieson, au Cajal ou aux colorations électives des graisses.

INDICATIONS

Comme on peut, ainsi qu'il a déjà été mentionné, traiter le fragment de matière cérébrale par toutes les

méthodes histologiques, on peut, par cette technique, diagnostiquer tous les processus organiques.

Les tumeurs cérébrales sont les indications essentielles des ponctions cérébrales.

Dans tous ces cas, la question de l'intervention chirurgicale se pose. Sinon, c'est la cécité et la mort. Il est de grande importance pour le chirurgien de connaître la localisation exacte, la variété et le volume de la tumeur.

Aucune autre méthode ne peut fournir ces renseignements avec la même exactitude. Il va sans dire qu'il faut d'abord épuiser toutes les méthodes de recherches cliniques, alors seulement le neurologue qui a fait le diagnostic pratique la ponction où il soupçonne l'existence d'un foyer pathologique.

CRITIQUES DE LA METHODE

On ne connaît pas d'observations de greffes tumorales survenues après une ponction cérébrale. Hamperl a publié, en 1929, des cas dans lesquels l'autopsie aurait confirmé ces faits.

Il n'y a aucun danger de provoquer des symptômes par l'introduction de l'aiguille dans la substance cérébrale et par les lésions nerveuses qu'elle pourrait ainsi y produire. On n'a jamais observé de manifestations pathologiques survenues par ponction de différentes régions, comme par exemple la région du langage. La guérison survient rapidement. L'étude microscopique suivie du processus de cicatrisation a mon-

tré à Pfeifer qu'il n'apparaît jamais de formations inflammatoires, et que le trajet de l'aiguille se ferme du 19ème jour au 20ème mois 1/2 par prolifération de tissu mésodermique. La névroglie ne joue aucun rôle dans ce processus cicatriciel.

Le danger de la ponction cérébrale est l'hémorragie. Il peut alors survenir un œdème provoqué par la ponction qui s'ajoute à l'hypertension intracérébrale existante. Bien que Neisser ne redoute pas l'hémorragie avec son aiguille la plus fine, on ne peut tout de même pas nier que des cas de mort soient survenus à plusieurs reprises par piquûre d'un vaisseau. (Consulter Pincus).

Creutzfeldt a résumé, en 1924, 319 observations de ponctions cérébrales. Chez deux de ces malades, dont l'un présentait de l'anémie, et l'autre de l'artériosclérose, il est survenu un engourdissement croissant aussitôt après la ponction. La mort est survenue en trois à six jours par hémorragie. Dans 14 autres cas d'évolution mortelle, il admet une influence défavorable de la ponction. Comme, ainsi qu'il a été dit plus haut, l'œdème peut agir défavorablement, il faut prendre des mesures en vue de faire baisser la tension pendant et après la ponction : injection intraveineuse de sérum salé à 20 % ou de sérum sucré, ou lavement de sulfate de magnésie.

Il faut encore envisager la signification d'une ponction négative. Je n'ai encore jamais vu qu'un processus pathologique, qui a été rencontré par l'aiguille, n'ait pas été élucidé à l'examen.

En somme, lorsqu'on considère les grands avanta-

ges de la ponction cérébrale et les dangers de celle-ci, dans les seuls cas où l'abstention de la ponction n'empêcherait pas l'évolution mortelle, il faut arriver à conclure que la valeur de cette méthode ne peut pas être mise en doute à cause de ces dangers, relativement insignifiants.

II. — LA CYTOLOGIE DU LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN.

Historique :

Rindfleisch, en 1904, a, le premier, montré, dans le liquide céphalo-rachidien, la présence de cellules cancéreuses. Il s'agissait d'un cas de sarcomatose diffuse des méninges. Stadelman, 4 ans après, a trouvé également des cellules néoplasiques dans un cas de carcinose méningée. Schwarz et Bertels, en 1911, puis Petle, Wullenweber, Peter, Danisch, Nedelmann, Lemeire et Boltanski, enfin, Fischer, en 1922, Forster, en 1931, ont rapporté de cas semblables. Cependant, Zadek et Carp, soulignent leurs échecs.

Enfin, plus récemment, Bertha a publié avec un travail d'ensemble sur la question deux observations personnelles de néoplasies cérébro-méningées, diagnostiquées par cytodiagnostic.

Technique :

L'examen cytologique du liquide fournit un moyen supplémentaire de diagnostiquer la tumeur. Si l'on ajoute un peu de sérum au liquide, (Forster, Münchn. Med. Wochenschr., 1928, p. 1453 et p. 1877), et si on le colore avec du vert de méthyl-pyronine, on obtient

de très bonnes images colorées cellulaires qui permettent de reconnaître les cellules tumorales.

Résultats :

Dans les cas où la tumeur part des méninges ou du plexus, ou dans ceux où elle atteint la superficie du cerveau ou le ventricule, on a toujours pu mettre en évidence des cellules de la tumeur. Ces cellules sont différentes selon l'espèce de la tumeur. Dans les tumeurs de l'hypophyse, on observe différentes cellules tumorales, qui contiennent de la substance colloïde. On trouve des cellules rondes plus petites avec un contenu colloïde dans les endothéliomes. Les gliomes montrent des cellules tumorales riches en protoplasma qui se détruisent rapidement. Elles peuvent aussi contenir du colloïde. Forster trouve ces sortes de cellules dans des gliomes hémorragiques, et les mêmes cellules à la coupe de la tumeur, aux environs des zones hémorragiques. Les cellules tumorales des plexus ont aussi une forme caractéristique. La comparaison de ces cellules du liquide avec celles des coupes de la tumeur d'où elles émanent après l'intervention ou l'autopsie, montre l'identité de ces cellules. Quand les cellules tumorales sont isolées, il est souvent difficile de les identifier, mais par contre, cela devient facile lorsqu'elles sont en amas.

Conclusion

Il faut espérer que des expériences plus nombreuses réussiront à poser le diagnostic de la nature de la tumeur dans certains cas, d'après l'examen cytologique du liquide.

Chapitre IV.

CRITIQUES DE LA MÉTHODE

1°) AVANTAGES.

A. — Exécution pratique.

a) Le prélèvement :

Il n'exige qu'un acte chirurgical minime, donc :
facile pour le praticien ;

Facilement accepté par le patient ;

Susceptible d'être répété, tant pour vérifier le diagnostic que pour juger de l'efficacité d'une thérapeutique par les agents physiques.

b) La technique : facile. rapide.

Méthode ayant la valeur d'un examen extemporané quant à la rapidité du diagnostic.

Caractères cytologiques bien étudiés.

B. — Valeur pratique de la méthode.

Résultats :

Diagnostic toujours exact. — (100 % observations personnelles) ;

Diagnostic différentiel toujours possible (Foot, Wuhrmann).

Diagnostic de variété histologique possible pour les tumeurs testiculaires en particulier.

2°) INCONVENIENTS.

A. — Inhérents à l'exécution pratique.

a) Le prélèvement : aveugle :

Risques d'hémorragies, d'insuccès (cependant peut-être répété).

Risques d'essaimage.

Risques d'ensemencement sur le trajet du trocart.
(Cf. Ascites, observation personnelle).

Cependant : méthode d'électro-coagulation du trajet
selon la technique des auteurs américains (Ferguson).

Risques d'accélération du processus évolutif de la
tumeur elle-même.

Cependant, si l'acte thérapeutique est jugé nécessaire,
la méthode permet de l'instituer sans délai.

b) Inhérent à la méthode elle-même.

Etude cytologique seule possible à l'exclusion presque
qu'absolue d'une étude architecturale ;

Donc, diagnostic de néoplasie maligne seul possible.

CONCLUSIONS

1°) L'étude histo-physiologique de la cellule cancéreuse met en valeur un certain nombre de caractères, tels qu'anomalies de structure des noyaux, des nucléoles, irrégularités de forme, de dimensions du corps cellulaire lui-même, présence de glycogène et de mucine dans les cytoplasmes. Ces caractères, considérés dans leur ensemble, témoignent cependant en faveur d'une malignité certaine.

Dans de telles conditions, le cytodagnostic d'un prélèvement est fort simple et fort concluant. L'examen montre notamment, l'aspect caractéristique d'éléments particuliers qui n'ont qu'une raison pathologique — cancéreuse — de se trouver dans l'organe qui a été ponctionné, par exemple, des cellules épithéliales ou glandulaires dans un ganglion lymphatique ou dans un os.

2°) Les techniques du cytodagnostic sont simples et rapides. Souvent, il suffit de pratiquer simplement un « hémalun-éosine ». Plus rarement, on doit recourir à d'autres colorations : la supravitale de Quensel, le carmin de Best, le Giemsa, ou la fuschine d'Altmann.

3°) En outre des résultats obtenus par certains auteurs, nous rapportons ceux de nombreux cytodiagnostics que nous avons systématiquement pratiqués depuis plus de trois ans.

Les uns ont été faits sur pièces opératoires, de façon à connaître et apprécier les possibilités de la méthode.

Le plus grand nombre ont été des prélèvements pra-

tiqués sur le vivant dans un but, non de recherche, mais de diagnostic.

Bien plus, dans une dizaine de cas, nous avons pu, par le simple examen cytologique, rejeter un diagnostic clinique de cancer qui avait toutes les raisons d'être posé, affirmant le caractère bénin ou inflammatoire de la lésion envisagée. Dans chacun de ces cas, respectivement, la biopsie a encore confirmé le cytodagnostic.

4°) Nous pouvons donc affirmer que le cytodagnostic est une méthode précieuse. Il ne saurait certes, faire oublier la biopsie, mais, à côté de celle-ci, il est capable de rendre de notables services à la clinique journalière.

Cette méthode, peu connue en France, ou tout au moins mal vulgarisée, a une valeur pratique telle que l'on est en droit de regretter pareil dédain de la pratique courante.

Nous pensons que sa vulgarisation s'impose.

VU : *Le Doyen*,
E. LEBLANC.

VU : *Le Président*,
J. MONTPELLIER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Alger, le 3 Juin 1939.

Le Recteur,
PIERRE MARTINO.

VI. - BIBLIOGRAPHIE

(*) Nous tenons à remercier la firme « Bayer » pour l'amabilité avec laquelle, elle a bien voulu nous faire parvenir les documents étrangers.

1°. — Des DONNEES (1)

- DENTICKE. — Mensuration des noyaux dans les cancers cutanés.
— *Zeitschr. f. Krebsforsch.* — Berlin, 18 nov. 1935 n° 1,
p. 39 - 53.
- FIDLER. — Une étude cytologique comparative des tissus bénins
et malins. — *Ann. Journ. of Cancer, New-York*, déc. 1935,
25, n° 4, p. 772, 779.
- GERLACH. — Corpuscules élémentaires dans les tumeurs mali-
gnes. — *Wein. Klin. Wschr.* Vienne (13 août 1937), 50,
n° 32, p. 1180.
- GILLMAN Joseph. — Studies in Thyroïd Cyto Pathology, 1, The
Golgi Apparatus in cancer of the human Thyroïd Gland.
South. Afr. J. Med. Sci. Vol. 1, n° 3, mars 1936, p. 128-
141.
- GRYNFELTT. — Les constituants morphologiques de la cellule
dans le cancer. — *La biologie médicale*, Tome XXV, n° 7
et 8, 1935.
- GUTTMAN-HALPERN. — Nuclear-nucleolar volume ratio in cancer.
Am. journ. of cancer. New-York, déc. 1935, 25, n° 4,
p. 802-806.
- HEIBERG. — L'importance pratique des mensurations micros-
copiques au cours du cancer. — *Acta Cancerologica. Bu-
dapest*, 1925, 1, N° 3, p. 215-226.
- HEINKELE. — Mensuration des noyaux dans le cancer mammai-
re de la souris. — *Zeitschr. f. Krebsforsch. Berlin* 8
février 1936, 43, n° 4, p. 323-336.
-

(1) Pour la bibliographie antérieure à 1935, se reporter à l'arti-
cle de Grynfeldt.

Mac CARTY. — La valeur du macronucléole dans le problème du cancer. — *Am. J. of Cancer, New-York*, mars 1936, 26, n° 3, p. 529-532.

MENDELSON. — La signification des mitoses anormales dans le développement de la malignité. — *Am. Journ. of Cancer. New-York*, juillet 1935, 24 n° 3, p. 626-636.

POLITZER. — Die Zellteilung im Karzinom. La division cellulaire dans le cancer. — *Wien. Klin. Wschr.*, 23 août 1935, 48, n° 34, p. 1.055-1.057.

ROSKIN. — Differential cytologie diagnosis of cancer cells. — *Bull. d'Histologie appliquée à la pathologie et de technique microscopique*, 15-20-23, janvier 38.

SCHAIER. — Mensuration des noyaux et numération des chromosomes dans les tumeurs humaines. — *Zeitschr. f. Krebsfors. Berlin*, 18 nov. 1935, 43, n° 1, p. 1-38.

2°) Des TECHNIQUES

BARJON et REGAUD. — Le collodionnage des cellules. — *Comptes rendus des séances de la Sté de Biologie. Séances des 14 et 28 nov. 1903. T L V p. 1311 et 1485.*

BELAR. — Dans le B. Roweis (B). Taschenbuch der mikroskopischen Technik. — 12° édit.) Oldenbourg, Munich et Berlin, 1923, p. 594. *Méthode des blancs d'œufs.*

P. CARNOT et H. LAVERGNE. — Technique des frottis cytologiques épais par lames évidés. — *Sté de Biologie de Paris*, 15 juillet 1938.

LANGERON. — Précis de Microscopie. — Masson.

MANDELBAUM. — The diagnosis of malignant tumors by paraffin sections of centrifuged exsudates. — *S. Lab. et Clin. Med.* 1917, 2, 580.

MARQUES DOS SANTOS. — O Laboratorio no diagnostico do cancro. *Archivos de Patologia Geral e de Anatomia Patologica*, vol. XXVII, 1938.

MAYER. — Dans le Lec. (A.B.) und Mayer (P.). — Grundzüge der mikroskopischen Technik für Zoologen und Antomen. — Berlin (4° édit.), 1912, p. 79. *Méthode des capsules de gélatine.*

MORIN Edouard. — La technique anatomo-pathologique dans le diagnostic étiologique des liquides d'épanchements. — *Archives médico-chirurgicales de l'appareil respiratoire*. 1932, T. 7, p. 221-233.

- QUENSEL *Ulrick*. — Zur Trage der Zytodiagnostik der Ergüsse seroser Hohlen. — *St Med. Xandinav*. 1928, 68, 427-457.
Zytologische untersuchungen von Ergüssen der Burstund Bauchhohlen mit besonderer Berücksichtigung der Karzinomatösen Exsudat.
Acta. Med. Sandinav. 1928, 68, 458-507.
- SCHMORL (G.). — Die Pathologisch. — *Histologischen untersuchungs méthodes* 1928 (15^e édit.). Vogel Leipzig P. 72 et 73.
Méthode du filtre.
- WASSERMANN (T.). — Colloidin-Paraffin, einbettung Kleiner. Objekt. wess. Mil, 1921, 738, p. 67.
Méthode combinée collidine et paraffine.
- WUHRMANN. — Zur diagnostik von Geschwülsten aus punktaten und Sekreten. — *Munch. Med. Wsch. Munich*, 28 mai 1937, 84, n° 22, p. 860-965.
-

3°) Des RESULTATS

MONTPELLIER et COHEN SOLAL (E.). — Le cytodagnostic des cancers, sa valeur pratique. — *La France Médicale*, 15 mai 1939.

a) Des cancers de la mamelle

NATHAN. — Diagnostic précoce d'un néoplasme du sein par l'examen histologique de son suintement hémorragique. *La clinique*, tome IX, n° 3, 16 janvier 1914, p. 38-39.

PUENTE DUANY. — Nouvelle méthode diagnostique des tumeurs du sein au moyen de la sensation tactile obtenue en les ponctionnant. — *Bol. liga contra el cancer. La Havane*, juin 1935, 10, n° 6, p. 161-179.

ZERMATI. — Le diagnostic anatomo-pathologique (para-opératoire) des cancers. — *Thèse, Alger*, 1939.

b) *Des cancers génitaux*

a) *Des cancers de la prostate*

BARRINGER. — Sur 100 hypertrophies, 20 cancers non diagnostiqués. — *Bul. New-York, Acad. Méd.* 1928, 4, p. 549 à 553. — *Carcinome de la prostate.* — *J. of U.* juin 1938, — *an in J. C. t.* XXXVIII, n° 1.

FERGUSON — Les néoplasmes prostatiques, leur diagnostic par la ponction capillaire et aspiration. — *Am. Journal of Surgery, New-York*, sept. 1930 n° 9, n° 3, p. 507-511.

MONTPELLIER et COHEN SOLAL (E.). — Le cytodagnostic des tumeurs de la prostate. — *Maroc Médical*, 15 avril 1939.

MULHOLLAND. — A Study of prostate sécrétion and the relation to malignancy. — *Rochester*, 16 décembre 1931, 6, n° 50, p. 733-735.

RIVERON. — A propos du carcinome de la prostate. — *Thèse de Paris*, 1936.

HUGH H. YOUNG. — Carcinome de la prostate. — *Surgery Gyn and Obs.*, (vol. LVI, n° 2, février 1933, p. 447).

b) Des cancers testiculaires

DUBOUCHER, MANCEAUX, COHEN SOLAL (L.) et (E.). — A propos d'un cas de volumineux séminome testiculaire, avec métastases osseuses multiples diagnostiqués par ponction. — *Société de Médecine d'Alger*, séance du 16 novembre 1938.

MONTPELLIER, BERNASCONI et COHEN SOLAL (E.). — A propos d'un cas d'embryome cancérisé du testicule diagnostiqué par ponction. — *Société de Médecine d'Alger*, séance du 22 février 1939.

MONTPELLIER et COHEN SOLAL (E.). — Le cytodagnostic des tumeurs du testicule. — *Algérie Médicale*, avril 1938.

2°) Des cancers de l'utérus

AGLIALORO (M.). — La biopsie d'aspiraziome in ginecologia. (La biopsie par aspiration en gynécologie). — *Rass. Ost. e. Ginec. Naples*, 1936, n° 4, p. 161-187 (3 fig.).

DANIEL et BABES. — Bucarest 1927. — *In travail Vayssière. — Moosinger et Chosson.*

FRANQUE. — Le diagnostic précoce des cancers génitaux chez les femmes. — *Med. Klin.* 3 avril 1931, n° 14, p. 481-487.

MONTPELLIER et COHEN SOLAL (E.). — Le cytodagnostic des cancers du col de l'utérus. — *Oranie Médicale*, 1939 (à paraître).

PUENTE-DUANY. — La poncion exploradora y su valor diagnostico en oncologia. — *Cronica medica quirurgica. Ehero* 1933 *Habana*.

VAYSSIÈRE-MOOSINGER et CHOSSON. — Note sur la valeur du cytodagnostic dans le cancer du col. — *Sté d'Obstétrique et de gynécologie de Marseille. Séance du 7 juin 1938. Bull. de la Soc. de Gyn. et d'Ost. de Paris*, année 27, n° 7, juillet 1938.

VIANA. — Le diagnostic précoce du cancer utérin à l'aide de frottis. — *Clinica ostetrica. Paris*, 1928, 30, n° 11, p. 791-793.

c) *Des cancers osseux*

COLEY, SHARP et ELLIS. — Diagnostic des tumeurs des os par aspiration. — *Am. J. Surg. New-York*, août 1932, n° 2, p. 215-224.

LOMBARD et LEGENISSEL. — Deux cas de myélomes. — *Bull. et Mém. de la Sté Nale de Chirurgie*, 20 mars 1935, p. 446.

MARTIN et ELLIS. — Biopsie par ponction et par aspiration. — *Am. J. of Surg. Vol. XCII*, n° 2, août 1930, p. 169-181.

MALLET et LEFEVRE. — Ostéoses cancéreuses métastatiques révélées par myélogramme et ostéogramme. — *Bull. Mém. Soc. Radiol. Méd. de France, Paris, Juillet 1937*, 25, n° 241, p. 523-525.

MONTPELLIER, MANCEAUX et COHEN SOLAL (E.). — A propos de quelques cas de tumeurs osseuses diagnostiquées par ponction. — *Société de Médecine d'Alger*, séance du 16 novembre 1938.

SOEUR. — De la biopsie dans les tumeurs osseuses et de la curabilité des sarcomes ostéogéniques. — *Le scalpel*, 10 avril 1937, 90, n° 15, p. 453.

d) Des liquides pathologiques

1°) des Ascites

-
- ALBEAUX et FERNET. — Ascites. — *Encyclopédie médico-chirurgicale*, fasc. 2.032 bis.
- ASLANIAU. — Contribution à l'étude de la péritonite cancéreuse. *Thèse, Paris*, 1895, n° 150.
- BARCLAY, NESS et TACHER. — Cancer de l'estomac généralisé avec ascite. — *The british Journal of Children's diseases*, 1903, n° 12, p. 516 à 522.
- BENHAMOU, MONTPELLIER et COHEN SOLAL (E.). — Greffe de la paroi abdominale au cours de ponctions évacuatrices d'une ascite néoplasique. — *Société de Médecine d'Alger*, séance du 11 janvier 1939.
- BODIN. — Cancer du péritoine. — In Debove, Achard et Castaigne, p. 562.
- BRODIN. — Cancer du péritoine. — *Encyclopédie médico-Chirurgicale*, fasc. 2038.
- BROUSSY. — Contribution à l'étude cytologique d'une métastase péritonéale d'un cancer primitif de l'ovaire. — *Soc. des Sciences Méd. et Biol. de Montpellier*, 21 juil. 1933, p. 483, 487.
- Mac CARTY, WILLIAM, and HAUMEDER Eva. — Has the Cancer cell any différential characteristic. — *Am. J. Cancer*, 1934, 20, 403, 407.
- CHEYRON. — Les liquides ascitiques. — *Thèse Paris*, 1879, n° 264.
- CHUQUET. — Du carcinome généralisé du péritoine. — *Thèse, Paris*, 1879, n° 452.
- COTTALORDA et CAIRE. — Le cancer secondaire du péritoine. — *Lyon chir.* XXVII, juillet-août 1930, p. 401-425.

- FUCCI. — Sur la valeur de la recherche des cellules néoplasiques dans les liquides de ponction des grandes cavités séreuses. *Min. Med. Turin*, 1925, 1, n° 25, p. 877-882.
- FOOT, NATHAN, CHANDLER, M. D. — The identification of tumor cells in sediments of serous effusions. — *The American Journal of Pathology*, vol. XIII, january 1937, n° 1, p. 1 à 10.
- GRAHAM George. — The Cancer of cells of serous effusions. — *Am. J. Path.* 1933, 9, 701-710.
- LANGERON. — A propos d'une ascite cancéreuse. — *Journal de Médecine de Lille*, n° 11, juin-août 1937, p. 203.
- LEVESQUE JEAN. — L'ascite des cancers du foie. — *Thèse de Paris*, 1923.
Recherches cliniques et physio-pathologiques sur les ascites.
- LEYDEN et SHAUDIN. — Setzunsber Akab Wissensch. Berlin. In travail de Borrel. — *Annales Institut Pasteur*, 1901, p. 67
- MARINI ET FIORINI. — Valore dell Alsame istologico dei liquidi ascitici vella diagnosi delle néoplasie péritonéeli. — *La Riforma Médica*, 1908, n° 1, p. 1 à 8.
- MAUCLAIRE. — Ascite chyliforme dans un cas de carcinomatose péritonéale secondaire. *Bull. et Mém. Soc. Chirurugiens de Paris*, 1908, XXXIV, p. 293.
- MANDELBAUM. — The diagnosis of malignant tumors by paraffin sections of centrifuged exsudates. — *J. Lab. et chir. mod.* 1917, 2, 380.
- MONTPELLIER et COHEN SOLAL (E.). — Le cytodagnostic des ascites néoplasiques. — *Bruxelles Médical*, 15 mars 1939.
- MONTPELLIER (J.), FABIANI (G.) et COHEN SOLAL (E.). — Le cytodagnostic des cancers. — *Algérie Médicale*, avril, 1936.
- MILLZNER. — The diagnosis of malignancy by the study of the centrifuged sediment of ascitic and pleural fluids. — *California and West medic.* XXVI, p. 183 à 186, mars 1932.

NAPHTALISOHN. — Contribution à l'étude de la forme anascitique du cancer de l'estomac. — *Thèse de Paris*, 1930, n° 455.

PERRIN. — Cancer latent de l'estomac avec ascite hémorragique. *Revue Médicale de l'Est, Nancy*, 1903.

QUENSEL Ulrick. — Zitologische Untersuchungen von Ergüssen der Burstund Bauchkôlen mit besonderer Berücksichtigung der Karzinomatozen Exudate. — *Acta Med. Scandinav.* 1928, 68, 458-501.

Zur frage der zitodiagnostik der ergrisse serôser Hôhlen.
— *Acta Med. Scoud.* 1928, 68, p. 427-457.

REGAUD. — Sur l'ascite cancéreuse. — *Congrès français de Médecine, Lyon* 1894.

RENDU Charles. — Etude cytologique et pathogénique de quelques métastases cancéreuses du péritoine. — *Thèse, Paris*, 1938.

ROBIN. — L'ascite cancéreuse, *Néoplasmes* 1925.

TRÉMOLIÈRES. — Diagnostic des ascites. — *Revue de Médecine*, janvier 1930, p. 27.

VILLARET et DAVID. — Etude cytologique des ascites. — *In Traité du Sang*, 111, p. 419.

VIDAL et RAVAUT. — Cytodiagnostic des épanchements fibrineux et du liquide céphalo-rachidien. — *Traité de Pathologie Générale*. IV, p. 604 et 605.

Von F. WUHRMANN. — Zur Diagnostik von Geschwülsten aus Punktaten und Sekreten. — *Sonderdruck aus der Münchener Medizinischen Wochenschr.* 1937, n° 22, 5860.

ZEMANSKY A. Philipp. — The exxamination of fluids for tumor cells. — *Am. j. M. Sec.* 1928, 175, p. 489-504.

2°) Des liquides pleuraux

FOOT. — The identification of tumor cells in sediments of serous effusions. — *The american Journal of Pathology*, vol. XIII, January 1937, n° 1.

HUGUENIN. — Cancer du poumon. — *Thèse de Paris*, 1923.

MARCOUX. — Application d'une méthode histologique au diagnostic du cancer de la plèvre et du poumon. — *Journal de Médecine et de chirurgie pratique*, t. CIV, 25 juin 1923, p. 440.

MERKLEN, WAITZ et KABAKER. — Sur la cytologie des épanchements pleuraux. — *Presse Médicale* 18/11/1933, p. 1828.

MORIN. — Cf. Ascites.

SERGEANT, BORDET, RACINE. — Diagnostic précoce du cancer du poumon. — *Le Monde Médical*, 1, 15, décembre 1937.

WUHRMANN. — Cf. Ascites.

3. — *Des crachats*

MORIN. — Cf. ascites.

SERGET, BORDET, RACINE. — Cf. Liquides pleuraux.

ZADEK. — Cytodiagnostik beim abscedierten Lungenkrebs. (Cytodiagnostic dans le cancer abcédé du poumon). — *Dtsch. Zeitschr. Chir. Leipzig*, 24 février 1937, 248, n° 8-9, p. 582-589.

e) des cancers du foie

Emile WEIL, ISCH-WALL, PERLES. — La ponction du foie dans l'ictère hémolytique, la cirrhose pigmentaire, le cancer mélanique. — *Soc. fr. d'hématologie*, 5 nov. 1937, *Le Sang*, 1938, n° 1.

La ponction du foie dans les maladies du sang. — *Presse médicale*, 19 nov. 1938.

Enrico FROLA. — Il puntato epatico nelle diagnosi delle mélathe dell regato. — *Monografie medico chirurgiche, Collezione delle « Policlinico »*, 1935.

HOUCKE. — Sur la technique et la valeur diagnostique de la ponction du foie. — *Echo médical du Nord*, n° 9, 1938.

HUARD, MEYER, MAY. — Ponction du foie. — *Annales de la Clinique chirurgicale de l'Ecole de Médecine d'Hanoï*. — t. 1, 1935.

— Nouvelles recherches sur la ponction du foie. — *Bull. Soc. Med. Chir. Indochine*, XIII, nov. 1935, n° 9, p. 1504-1544. — *Revue Med. chir. des Maladies du foie*, Juil. Août 1936.

HUARD, MEYER-MAY et JOYEUX. — La ponction, biopsie du foie et son utilité dans le diagnostic des affections hépatiques. — *Soc. anat. Paris*, 5 déc. 1935, *Ann. d'Anat. Pat.* n° 12, 1935, p. 1.118.

LEBON, MANCEAUX et COHEN SOLAL (E.). — A propos d'un cas d'épithélioma du foie diagnostiqué par ponction. — *Société de Médecine d'Alger*, séance du 1^{er} février 1939.

NOEL FIESSINGER et LAUR. — L'hépatogramme en clinique courante en particulier dans le diagnostic du cancer du foie. — *Soc. d'Hématologie*, 5 nov. 1937, *Le Sang*, n° 1, 1938.

OPPERMANN. — Die Bedeutung der Leberpunktion bei der Infektion anämie des Pferdes. — *Deutsche Tierärztlwchwschr*, 3, p. 465-467, 27 Juli 1929.

RICHTERS. — Punktion der Leber bei der ansteckenden Blütor mit der Pferde und ihre diagnostische Bedeutung. — *Ztschr, f, Veterinark.* - 41, I, 8 janvier 1929.

TOULEC-HUARD. — L'hémorragie grave de la ponction hépatique. *Gazette médicale de France*, n° 14, 1^{er} août 1934.

f) des cancers des organes hématopoïétiques

1°) des cancers spléniques

ARAVANTINOS. — Modifications dans la technique de la ponction de la rate. — *Bull. Soc. Path. exot. Paris* 1916, IX, 444-448. — Méthode pour assurer l'innocuité parfaite de la ponction splénique. — *Bul. Soc. path. exot. Paris* 1916, IX.

AUBERTIN et KINDBERG. — Maladies de la rate. — *Nouveau Traité de Médecine*, fasc. IX, 1927.

AUBERTIN. — Maladies de la rate (Chanine 1927).

Emile WEIL et ISCH-WALL. — La ponction de la rate. — *Presse Médicale* 1934.

FOIX et ROEMMELE. — Sarcome primitif de la rate. — *Archives de Médecine expérimentale*, I, 1912.

GIRAUD. — *Presse Médicale* 24 mars 1934 (86). — *Société médicale des Hôpitaux* 23 mars 1934.

GIRAUD - G. AUBERT. — Les accidents de la ponction de la rate. *Arch. de Méd. gén. et coloniale*, 7^e année, n° 1.

MELE. — Utilité de la ponction de la rate en clinique. — *Thèse Alger* 1925.

NAGY. — Sur la technique et la valeur diagnostique de la ponction de la rate. — *Klin. Wschr.* n° 7, 12 février 1924.

NAPIER. — Spleen-puncture Syringe. — *Indian J.M. Research* 16, 149, 152, juillet 1928.

NASSAU. — Contribution à l'étude pratique de la ponction de la rate et de sa signification diagnostique. — *Arch. für Kinderheil-Kunde* 1926.

PERLES. — La ponction de la rate. Procédé de diagnostic cytologique. — *Thèse Paris* 1935.

PITTALUGA. (G.). — La ponction de la rate comme moyen d'exploration aux fins de diagnostic. — *Revue médicale française*, 1935.

SEE Georges. — La ponction des organes hématopoïétiques. — *La Médecine*, n° 4, mars 1937.

WEIL Emile, P. IRSCH-WALL, Suzanne PERLES. — La ponction de la rate. — *Masson* 1936.

2º) des cancers ganglionnaires

Alfredo PAVLOWSKY. — Anales del Instituto municipal de Radiología y Fisioterapia. — *Buenos-Aires, t. I., n° 1. 1934.*

BASTOS AUVART. — Tratado de patologia quirurgica general.

BLUMENTHAL. — In Pavlowsky.

CHLOPIN. — La importancia de las investigaciones histologicas, histogeneticas y embriologicas experimentales en cancerologia. — *Accion Medica, An III, n° 24, Tema III, Cancer 1933.*

DUSTIN. — In Pavlowsky.

VERONI et BORST. — In Pavlowsky.

3°) De la ponction sternale chez les cancéreux

Emile WEIL, ISCHWALL, PERLES. — La ponction sternale. —
Masson, Paris 1938.

FLEISCHHACKER et KLIMA. — Le diagnostic de la maladie de Gaucher, et des métastases cancéreuses par la ponction sternale. — *Munchener Medizinische Wochenschrift*, t. 83, n° 31, 18 décembre 1936, p. 2.051-2.054.

MALLET, LEFEVRE. — C.F. Tumeurs osseuses.

g) des cancers du système nerveux central

AXHAUSEN. — Die Hirnpunktion. Ergebnisse d. Chirurgie u. Orthopädie Bd 7, 1913, S. 330. (Lit.).

VON Dr. H. BERTHA. — Über Karzinomzellen im liquor cerebrospinalis Monatsschr. für Psychiatrie u. Neurol 1935, Bd 91, S. 15.

CREUTZFELDT H. G. — Erfahrungen mit der Hirnpunktion. — Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. Bd 68, S. 140-156, 1928.

ESKUCHEN. — Kopfhautfixier-besteck für Gehirn und Ventrikelpunktion Zentrabl. f. Chirurg. Jg. 54, Nr. 8, S. 454-456, 1927.

FORSTER. — La valeur des méthodes biopsiques pour le diagnostic des tumeurs du système nerveux central. — *Revue de Neurologie*, T. I, n° 1, janvier 1931, p. 1-15.

— Hirngeschwülste. Handbuch der speziellen Pathologie u. Therapie innerer Krankheiten. — *Extrait de Kraus und Brugsch*.

— Die Bedeutung des Liquorzellbildes für die Diagnostik der Tumoren des Zentralnervensystems Tumoren. — *Zeits. f. d. ges. Neurol. u. Psych.* Bd, 1926, S. 683, 1930.

HAMPERL. — Über die Verimpfende Wirkung von Gehirnpunktionen. — *Wienklin. Wschr.* 1929, I, 432-436.

KRAUSE. — Chirurgie des Gehirns und Rückenmarks, 1908, S. 149 ff.

MICHAEL Max. — Kritische Zusammenstellung der Ergebnisse der Neisser'schen Hirnpunktion für die Diagnose und die Behandlung der Hirnkrankheiten. *Zeitscher. f. d. — Ges. Neur. u. Psych. Ref. Bd*, 11, 1915, S. 1.

NEISSER. — Eingriffe am Zentralnervensystem zu diagnostischen Zwecken. *Zeitr. ärztl. — Fortbildung*, Bd, 24, n° 18, S. 581-584, 1927.

Die Hirnpunktion. — *Medizinische Klinik*. 1926.

Handbuch der Neurologie, extrait de Lewandowsky. — *Allgemeine Neurologie*, 2, Teil, S. 1190, 1910.

NEISSER und POLLACK. — Die Hirnpunktion. — *Communication à la Grenzgebieten d. Medizin u. Chirurg.* 13 Bd., 1904, S. 807.

PFEIFER. — Ueber Explorative Hirnpunktionen nach Schädelbohrung z. Diagnose von Hirntumoren. — *Arc. f. Psych. u. Nerv. Krankheit.*, 1907, Bd. 42, Heft 2.

— Ueber die traumatischen Degeneration und Regeneration des Gehirns erwachsener Menschen. — *Journal f. Psych. u. Neurol.* Bd. XII, 1909, S. 96-123.

— Zur histolog. Diagnose der progressiven Paralyse mittels Hirnpunktion. — *Münch. Med. Wochenschr.* 1912.

PINCUS. — Diagnostische u. Therapeutische Ergebnisse der Hirnpunktion. — *Berlin* 1916. (Lit.).

ROPER E. — Die Neisser Pollack'sche Hirnpunktion. — *Zentralblatte. f. d. Grenzgeb. d. Mediz. u. Chirurg.* Bd 18, S. 1, 1914.

STERTZ. — Zur diagnostischen Bedeutung d. Hirnpunktion. — *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych.* 1914, Bd 21, S. 319.
